

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz

Direktor : Professor Dr. H. Bredt

Histometrische Studien an der laktierenden Milchdrüse

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Josef Stanislaus Flörchinger

aus Germersheim/Rhein

Mainz 1964

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz

Direktor : Professor Dr. H. Bredt

Histometrische Studien an der laktierenden Milchdrüse

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Josef Stanislaus Flörchinger

aus Germersheim/Rhein

Mainz 1964



Referent: Priv.-Doz. Dr. R. Bässler

Korreferent: Prof. Dr. H. Bredt

Dekan: Prof. Dr. Thomsen

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1964

Parentibus carissimis

INHALT

I. Einleitung	7
II. Material und Methode	8
1. Tierexperimentelle Methodik	
2. Histologie und Meßmethodik	
3. Statistische Auswertung	
III. Untersuchungsergebnisse und ihre Deutung	15
A. Histometrischer Status der Milchdrüse während Laktation und Involution	16
I. Normale Laktation	16
1. Alveolenweite im Zentrum	
2. Alveolenweite in der Peripherie	
3. Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite im Zentrum	
4. Interstitium im Zentrum	
5. Interstitium in der Peripherie	
II. Physiologische Rückbildung der Milchdrüse	34
1. Alveolenweite im Zentrum	
2. Alveolenweite in der Peripherie	
3. Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite im Zentrum	
4. Interstitium im Zentrum	
5. Interstitium in der Peripherie	
B. Histometrischer Status der Milchdrüse unter experimentellen Bedingungen	51
I. Experimentelle Milchstauung	52
1. Alveolenweite im Zentrum	
2. Alveolenweite in der Peripherie	
3. Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite im Zentrum	
4. Interstitium im Zentrum	
5. Interstitium in der Peripherie	
II. Infusionen: Die Milchdrüse unter vermehrtem Flüssigkeitsangebot	68
1. Alveolenweite im Zentrum	
2. Alveolenweite in der Peripherie	
3. Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite im Zentrum	
4. Interstitium im Zentrum	
5. Interstitium in der Peripherie	
IV. Zusammenfassung der Ergebnisse	81
Literaturhinweise	82



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554404_0012

I. EINLEITUNG

Nach weitgehender Klärung des geweblichen Aufbaues und der hormonalen Regulationen der laktierenden Mamma erwächst gegenwärtig auch auf diesem Gebiete mehr und mehr die Notwendigkeit, den Strukturwandel der Milchdrüse biometrisch zu erfassen. Wenn auch das Stichwort „Maß und Zahl in der Pathologie“ von ROESSLE und ROULET (1934) in vielen Zweigen der morphologischen Forschung nur zögernd aufgegriffen wurde, so sollen nachstehende Untersuchungen zeigen, welche Möglichkeiten bestehen, auch mit Hilfe der statistischen Methode, Einblicke in die Dynamik eines Organes zu gewinnen. Das Ziel dieser Untersuchungen ist daher, über morphologische Erfahrungseindrücke hinausgreifend, durch eigene Messungen zu Erkenntnissen zu gelangen, die aus der Sicht der allgemeinen Statistik nach S. KOLLER (1963) „kritisch, zuverlässig und verallgemeinerungsfähig“ sein sollen.

Bereits RICHARDSON (1947) stellte die Notwendigkeit heraus, die qualitative Beschreibung des Wachstums und der Entfaltung der Milchdrüse durch quantitative Methoden zu ergänzen.

Die frühesten Ansätze quantitativer Betrachtungsweise gehen auf GARDNER und STRONG (1935), VAN HEUVERSWYN, FOLLEY und GARDNER (1939), FOLLEY et al. (1939), DUBOIS (1944) zurück, die versuchten, in halbquantitativer Form das Wachstum der Drüse zu erfassen. RICHARDSON (1949, 1953) hat diese Methoden wesentlich vervollkommen. Sie konzentrieren sich vor allem auf drei Punkte:

1. Die Feststellung des Wachstumsgrades der Milchdrüse im Verhältnis zur Vergrößerung der Körperoberfläche.
2. Die Analyse des Verzweigungsgrades des Drüsengangsystems.
3. Die Erfassung der Gesamtoberfläche des sekretorischen Epithels.

COWIE und FOLLEY (1947) bestimmten mit einem besonders entwickelten Verfahren die Gesamtoberfläche der Milchdrüse. Die Beziehung zur Vergrößerung der Körperoberfläche ist in einer Formel ausdrückbar. BENSON et al. (1957) bestimmten das Volumen des Drüsengewebes bei der Untersuchung der induzierten Milchdrüsenentwicklung am Meerschweinchen. Die Schätzung der Gesamtoberfläche des sekretorischen Epithels basiert auf einer von SHORT (1950) zur Messung der Gesamtoberfläche der Lungenalveolen entwickelten Methode und wurde von RICHARDSON (1953) zur Untersuchung der Ziegenmilchdrüse verwendet. CHALKLEY (1943) ermöglichte eine ungefähre Schätzung der relativen Volumina der einzelnen Gewebskomponenten, indem er unter dem Mikroskop die einzelnen Gewebsbezirke histologischer Schnitte mit einem in bestimmter Weise angeordneten Punktsystem in Beziehung setzte. KIRKHAM und TURNER (1954) wandten biochemische Methoden zur quantitativen Erfassung des Drüsenparenchyms an. Aus der Zu- bzw. Abnahme der Desoxyribonukleinsäure proportionalen Zahl der Zellkerne schlossen sie auf eine Vermehrung bzw. Verminderung des Parenchyms.

Quantitative Maßstäbe sind auch unentbehrlich zur Erfassung der Größe der Milchsekretion. Die Feststellung bereitet keine Schwierigkeiten bei melkbaren Tieren, ist jedoch schwieriger bei Laboratoriumstieren. Wiegen der Jungen nach dem Saugen und Bestimmung der Gewichtskurve der Jungen sind die Wege, die hier zum Ziele führen können. Die einzelnen quantitativen Methoden, soweit sie bisher benutzt wurden, gelangten bevorzugt zur Erfassung der hormonellen Beeinflussung der Milchdrüse und ihrer morphologischen Reaktionen zur Anwendung. Hierher gehören die Arbeiten von FOLLEY (1952, 1955), FLUX und MUNFORD (1957), BENSON et al. (1957), von BERSWORDT WALLRABE (1958), der mit volumetrischen, karyometrischen und statistischen Verfahren die Drüsenrückbildung unter Östrogenwirkung an laktierenden Mäusen untersuchte. Wegen der Parallelität zu unseren eigenen Ergebnissen müssen einige auf quantitativem Wege erarbeiteten Untersuchungsergebnisse bezüglich der hormonellen Beeinflussung der Drüse kurz erwähnt werden: TURNER (1956) erarbeitete eine Verlaufskurve der Milchsekretion bei Kühen, die einen raschen Anstieg zum Maximum der Produktion zwischen dem 60. — 90. Tag und dann einen Abfall von 4 — 8 % je Monat, später von 10 — 12 % je

Monat zeigte, und zwar bei einer Gesamtlaktationsdauer von 325 Tagen. In der Form ganz ähnliche, jedoch quantitativ verschiedene Verlaufskurven wurden unter hormoneller Beeinflussung von MEITES (1959) erarbeitet. Er fand ferner einen analogen Kurvenverlauf des Prolaktin gehaltes und eine Vermehrung der azidophilen Zellen der Hypophyse mit initialem Anstieg und Maximum kurze Zeit post partum.

Verglichen mit den quantitativen Untersuchungen im hormonellen Bereich, sind Arbeiten, welche morphologische Strukturen der Milchdrüse unter physiologischen Bedingungen quantitativ zu erfassen suchen, spärlich: SCHAIRER (1935) unterschied durch Messungen die Zellkerne der ruhenden von denen der laktierenden Zelle. WEBER (1955) bestimmte das Volumen der Drüsenläppchen in der Milchdrüse der Kuh und zählte die Alveolen in den einzelnen Läppchen. — MOSIMANN (1956) stellte an der Ziege und Ratte Messungen an über das Zellkernvolumen im Milchdrüsenepithel in Abhängigkeit vom Funktionszustand und bei Stilboestrolzufuhr.

In den zusammenfassenden Darstellungen über die Morphologie der Milchdrüse von DABELOW (1957) wie auch in dem neuesten amerikanischen und englischen Werk „The Mammary Gland and its Secretion“ von KON und COWIE (1961) finden sich nur einige Ansätze einer quantitativen morphologischen Betrachtungsweise der Milchdrüse. Ihre Notwendigkeit formuliert D. JACOBSON (aus KON und COWIE, 1961) in folgender Weise: „Estimations of minor changes cannot be made with sufficient accuracy without the use of quantitative methods including statistical treatment of data.“

Es wird eine zuverlässige Grundlage für die Beurteilung pathologischer Veränderungen angestrebt, die es gestattet, Abweichungen von der Norm zahlenmäßig zu erfassen. Das bedeutet gegenüber der nur qualitativen Betrachtungsweise eine Erweiterung unserer Einsichtsmöglichkeiten und eine als notwendig empfundene Ergänzung.

Es wurden in nachstehender Reihenfolge die einzelnen Gewebekomponenten der Rattenmilchdrüse gemessen und beurteilt.

1. Alveolenweite im Zentrum.
2. Alveolenweite in der Peripherie.
3. Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite im Zentrum.
4. Interstitium im Zentrum.
5. Interstitium in der Peripherie.

Diese Messungen haben wir an den Drüsen von vier Versuchsgruppen ausgeführt.

1. Die normal laktierende Milchdrüse.
2. Die in physiologischer Rückbildung begriffene Milchdrüse.
3. Die Milchdrüse unter den Bedingungen der experimentellen Stauung.
4. Die Milchdrüsen unter den Bedingungen der erhöhten Flüssigkeitszufuhr.

II. MATERIAL UND METHODEN

1. Tierexperimentelle Methodik

Zur Untersuchung dienten 34 laktierende weiße Ratten eines reinen Sprague-Dawley-Stammes. Die Tiere wurden einzeln in Holzkäfigen bei normaler Zimmertemperatur gehalten. Sie erhielten zur Nahrung eine dem Bedarf angepaßte Menge von Altromin-Preßlingen, außerdem hinreichend Trinkwasser.

1. Versuch: Mamma während der Gravidität und Laktation

12 Muttertiere zwischen 166 — 265 g Körpergewicht mit 6 — 10 Jungen, außerdem 2 hochgravide Tiere zwischen 225 — 293 g Körpergewicht mit 9 — 12 Jungen. Die Tiere wurden in folgenden Zeitabständen ausgewählt:

1 Tier letztes Drittel der Gravidität

1 Tier	1 — 2 Tage	a. p.
1 Tier	6 Std.	p. p.
1 Tier	12 Std.	p. p.
1 Tier	1 Tag	p. p.
1 Tier	2 Tage	p. p.
1 Tier	4 Tage	p. p.
1 Tier	6 Tage	p. p.
1 Tier	12 Tage	p. p.
2 Tiere	18 Tage	p. p.
2 Tiere	24 Tage	p. p.
1 Tier	30 Tage	p. p.

2. Versuch: Physiologische Involution der laktierenden Mamma

6 Muttertiere zwischen 234 — 295 g Körpergewicht mit 3 — 9 Jungen. Eine Untergruppe von 4 Tieren säugte jedoch gar nicht, da den Tieren sofort post partum die Jungen weggenommen wurden. Die Tiere wurden in den Abständen 2, 9, 14, 17 Tage p. p. getötet. Die andere Untergruppe umfaßt 2 Tiere, deren Junge nach viertägigem Säugen abgesetzt wurden. Die Muttertiere wurden 6 bzw. 14 Tage nach dem Absetzen getötet.

3. Versuch: Experimentelle Milchstauung

10 laktierende Muttertiere zwischen 205 — 286 g Körpergewicht mit 6 — 12 vierzehn Tage alten Jungen.

Die experimentelle Stauung erstreckte sich jeweils auf sämtliche linksseitigen Milchdrüsen und wurde durch Abbinden sämtlicher Zitzen dieser Seite mit Katgut hervorgerufen. Die Tötung der Tiere erfolgte nach 3, 4, 8, 12, 24, 55 Stunden, 5, 8, 12, 19 Tagen nach Beginn der Stauung.

4. Versuch: Die laktierende Mamma nach Periston-Infusionen

4 laktierende Muttertiere zwischen 151 — 224 g Körpergewicht mit 6 — 7 zehn Tage alten Jungen. Die mit Äther narkotisierten Tiere wurden in Rückenlage auf einem Operationsbrett mit ausgespannten Vorder- und Hinterbeinen befestigt. Durch *venae sectio* wurde die linke Femoralvene freigelegt, in die nach Unterbindung der Seitenäste eine Kunststoffkanüle eingeführt wurde, die durch einen Kunststoffschlauch mit einer 50 ccm Rekordspritze verbunden war. Diese wurde mit einem Infusionsgerät verbunden, das ermöglichte, eine bestimmte Flüssigkeitsmenge in der Zeiteinheit zu infundieren. Als Infusionsflüssigkeit diente Periston N, das in einer Geschwindigkeit von 1 ccm/Min. in einer Menge von 0,12 ccm/g K G infundiert wurde. Es wurden entsprechend den Tiergewichten 26,9 18,1 23,0 21,7 ccm Periston zugeführt. Die Tiere wurden in Abständen von 15, 30, 60, 120 Min. nach Beendigung der Infusion unter Beibehaltung der Äthernarkose getötet.

Die Tötung der Tiere und die Gewebesentnahme erfolgte für sämtliche Versuchsgruppen in gleicher Weise. Die Tiere wurden in der bei der Darstellung der Infusionsversuche geschilderten Weise auf dem Operationstablett befestigt. Mit der Schere wurde ohne Eröffnung der Bauch- und Brusthöhle durch einen Mittelschnitt das Fell von unten bis oben durchtrennt und nach den Seiten bis auf den Rücken schonend abpräpariert. Aus den nun freiliegenden Milchdrüsen wurde inguinal, abdominal, thorakal und zervikal Gewebe entnommen und sofort in 10 %igem Formalin fixiert. Die Tiere wurden nach Todesintritt durch überdosierte Äthernarkose vollständig seziert, um Spontankrankheiten der Tiere, die das Versuchsergebnis beeinträchtigen könnten, auszuschließen.

2. Histologie und Meßmethode

Die in Formalin fixierten Gewebestücke wurden in Paraffin eingebettet und von den so gewonnenen Gewebestücken 8 μ dicke Schnitte angefertigt, die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden. Von den einzelnen Versuchsgruppen wurde eine unterschiedlich große Anzahl von Schnitten hergestellt:

1. Normale Laktation:	78 Schnitte
2. Physiologische Rückbildung:	6 Schnitte
3. Milchstauung:	14 Schnitte
4. Infusionen:	12 Schnitte

Zur Ausführung der Messungen diente das Okularschraubenmikrometer, bei dem eine Meßlinie durch eine Schraube über das Sehfeld hinweggeführt werden kann. Die Meßwerte sind auf einer Trommel ablesbar. Die Anzahl der ausgemessenen Intervalle bei jeder Einzelmessung waren mit dem Mikrometerwert der betreffenden Objektiv-Okular-Kombination zu multiplizieren, um die wirkliche Länge der Objektstruktur in μ zu erhalten. — Die Messungen wurden nach folgenden Gesichtspunkten durchgeführt: Als Norm für die Größe der Alveolen wurde der größte Durchmesser des im histologischen Bild sich darbietenden Alveolenquerschnitts angenommen, wobei klar ist, daß nicht in jedem Fall auch der objektiv größte Durchmesser der Alveolen erfaßt wird. Sorgfältig wurde vermieden, Anschnitte von Alveolen zu messen, die leicht an der Kleinheit des Lumens, der auffallend großen, von schrägen Durchschnitten bewirkten Höhe des Epithels und öfter auch an der ovalen Form der Zellkerne zu erkennen sind. Dieselben Richtlinien wurden auch bei der Messung der Breite des Interstitiums und der Epithelhöhe beachtet.

In dieser Weise wurde bei den einzelnen Versuchsgruppen eine verschieden große Anzahl von Messungen vorgenommen:

I. Normale Laktation

1. Alveolenweite im Zentrum: je Schnitt 50 Messungen, insgesamt 3 900 Messungen.
2. Alveolenweite in der Peripherie: je Schnitt 10 Messungen, insgesamt 760 Messungen.
3. Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite: je Schnitt 10 Paar. — Messungen, insgesamt 1 400 Messungen.
4. Interstitium im Zentrum: je Schnitt 10 Messungen, insgesamt 420 Messungen.
5. Interstitium in der Peripherie: je Schnitt 10 Messungen, insgesamt 420 Messungen.

Gesamtzahl: 6 900 Messungen.

II. Physiologische Rückbildung

In den einzelnen Unterabschnitten bei 10 Messungen je Schnitt jeweils 60 Messungen.

Gesamtzahl: 360 Messungen.

III. Experimentelle Stauung

In den einzelnen Unterabschnitten bei 10 Messungen je Schnitt jeweils 140 Messungen.

Gesamtzahl: 840 Messungen.

IV. Infusionen

In den einzelnen Unterabschnitten bei 10 Messungen je Schnitt jeweils 120 Messungen.

Gesamtzahl: 960 Messungen.

Gesamtzahl der an sämtlichen Versuchsgruppen durchgeführten Messungen: 8 940.

3. Statistische Auswertung *)

Der statistischen Behandlung der quantitativ-morphologischen Fragestellung liegt die Stichprobentheorie zugrunde. Zunächst seien einige in diesem Zusammenhang wichtige Grundbegriffe erläutert. Jede Gruppe von Individuen oder Gegenständen, die eine Eigenschaft gemeinsam haben, stellt eine *Grundgesamtheit* oder *Population* dar. Die Stichprobe ist die zum Zwecke einer empirischen Erhebung ausgewählte Gruppe der Grundgesamtheit. Die Grundgesamtheit kann sich aus einer begrenzten oder unbegrenzten Anzahl von Einheiten zusammensetzen. Hinsichtlich der Art der Stichprobenauswahl liegt die einfache Zufallsstichprobe vor, d. h. alle in Frage kommenden morphologischen Einheiten haben die gleiche unabhängige Chance in die Stichprobe zu geraten. Die Stichproben wurden nach der Areal-Technik gewonnen.

Auf den Gegenstand unserer Untersuchungen übertragen, gewinnen die oben angeführten Begriffe folgenden Inhalt:

Die Grundgesamtheit stellen sämtliche Tiere jeweils eines Zeitstadiums dar, genauer gesagt sämtliche Milchdrüsen dieser Tiere, noch exakter sämtliche mögliche Schnitte und schließlich weiter präzisiert, sämtliche Alveolen der Milchdrüsen der erfaßten Tiere. Letzten Endes ist also die eigentliche Grundgesamtheit die Masse der Alveolen sämtlicher Drüsen aller Tiere einer Zeitstufe. Deren Anzahl ist als begrenzt, jedoch sehr groß anzusehen. Dieser umfassenden Grundgesamtheit wurde in einem mehrstufigen Entnahmeverfahren die Stichprobe entnommen. In der ersten Stufe wurde aus der Gesamtheit aller Tiere des gleichen Zeitstadiums jeweils ein Tier ausgewählt. In diesem Tier bildet die Anzahl der vorhandenen Milchdrüsen eine neue begrenztere Gesamtheit. Aus dieser wurden in der nächsten Stufe einige Drüsen ausgewählt. Dieses Drüsenkollektiv ist völlig in eine sehr große Anzahl histologischer Schnitte zerlegbar. Die Gesamtheit aller aus den ausgewählten Drüsen herstellbaren Schnitte ist als die nächsttiefere Gesamtheit aufzufassen, aus der eine Anzahl von Schnitten ausgewählt wurde. Sämtliche in den ausgewählten Schnitten enthaltenen Alveolen wurden zu der letzten Gesamtheit zusammengefaßt. Aus ihr wurden bei 50 bzw. 10 Einzelmessungen je Schnitt eine wechselnde Anzahl von Alveolen je Tier und Zeitstadium ausgemessen. Lediglich bei der Untersuchung der normalen Laktation wurden für zwei Zeitstadien jeweils zwei Tiere verwendet, die jedoch beide getrennt behandelt wurden.

In schematischer Darstellung gewinnt das *Entnahmeverfahren* folgendes Aussehen:

I. Grundgesamtheit aller Tiere eines bestimmten Zeitstadiums

- | 1. Entnahmestufe
- ↓ 1 Tier eines bestimmten Zeitstadiums

II. Gesamtheit der in einem Tier vorhandenen Milchdrüsen

- | 2. Entnahmestufe
- ↓ Anzahl der ausgewählten Drüsen des Tieres

III. Gesamtheit aller aus den ausgewählten Drüsen herstellbaren Schnitte

- | 3. Entnahmestufe
- ↓ Anzahl der den Drüsen entnommenen Schnitte

IV. Gesamtheit aller auf den entnommenen Schnitten erfaßten Alveolen

- | 4. Entnahmestufe
- ↓ Anzahl der an den einzelnen Schnitten vorgenommenen Alveolenmessungen.

*) Herrn Prof. Dr. Dr. S. Koller und Herrn Dr. Lange, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, sei für sachkundige Beratungen vielmals gedankt.

Dieses *mehrstufige Vorgehen* sei noch an einem Beispiel erläutert:

Im Stadium 6 Stunden p. p. der normalen Laktation wurden drei Drüsen des für dieses Stadium ausgewählten Tieres 7 Schnitte entnommen und an den auf ihnen erfaßten Alveolen im Zentrum der Drüse 50 Messungen je Schnitt, insgesamt also 350 Messungen vorgenommen. Diese stellen also die eigentliche Stichprobe dieses Stadiums dar.

In Ergänzung zur oben gegebenen Übersicht über die durchgeführten Messungen werden in folgenden Tabellen die auf die einzelnen Zeitstadien entfallenden Tiere, Drüsen, Schnitte und Messungen aufgeführt.

1. Normale Laktation

Laktations- stadium	Anzahl der Tiere	Anzahl der Drüsen	Anzahl der Schnitte						Anzahl der Messungen			
			Alv.-Weite Z.	Epithelhöhe P.	Alv.-Weite Z.	Epithelhöhe P.	Alv.-Weite Z.	Epithelhöhe P.	Alv.-Weite Z.	Epithelhöhe P.	Alv.-Weite Z.	Epithelhöhe P.
letzt.												
Drit.												
d. Grav.	1	3	5	4	5	3	3	250	40	50	30	30
1 — 2 Tage	1	3	5	5	4	3	3	250	50	40	30	30
a. p.												
6 Std.	1	3	7	7	7	3	3	350	70	70	30	30
p. p.												
12 Std.	1	3	8	8	8	3	3	400	80	80	30	30
p. p.												
1 Tag	1	3	6	6	6	3	3	300	60	60	30	30
p. p.												
2 Tage	1	3	3	3	3	3	3	150	30	30	30	30
p. p.												
4 Tage	1	3	7	6	6	3	3	350	60	60	30	30
p. p.												
6 Tage	1	3	6	6	3	3	3	300	60	30	30	30
p. p.												
12 Tage	1	3	5	6	3	3	3	250	60	30	30	30
p. p.												
18 Tage	1	3	5	5	5	3	3	250	50	50	30	30
p. p.												
18 Tage	1	3	6	6	5	3	3	300	60	50	30	30
p. p.												
24 Tage	1	3	6	6	6	3	3	300	60	60	30	30
p. p.												
24 Tage	1	3	4	4	4	3	3	200	40	40	30	30
p. p.												
30 Tage	1	3	5	5	5	3	3	250	50	50	30	30
p. p.												

Abkürzungen: Z = Drüsenzentrum
P = Drüsenperipherie

2. Physiologische Rückbildung

Rückbil- dungs- stadium	Anzahl der Tiere	Anzahl der Drüsen	Anzahl der Schnitte	Alv.-Weite		Anzahl der Messungen Epithelhöhe		Interstitium	
				Z.	P.	Alv.-Weite	Z.	P.	
1. nicht säugende Tiere									
2 Tage p. p.	1	1	1	10	10	10	10	10	
9 Tage p. p.	1	1	1	10	10	10	10	10	
14 Tage p. p.	1	1	1	10	10	10	10	10	
17 Tage p. p.	1	1	1	10	10	10	10	10	
2. säugende Tiere									
6 Tage nach dem Absetzen = 10 Tage p. p.	1	1	1	10	10	10	10	10	
14 Tage nach dem Absetzen = 18 Tage p. p.	1	1	1	10	10	10	10	10	

3. Experimentelle Milchstauung

Stauungs- stadium	Anzahl der Tiere	Anzahl der Drüsen	Anzahl der Schnitte	Anzahl der Messungen				
				Alv.-Weite		Epithelhöhe	Interstitium	
				Z.	P.	Alv.-Weite	Z.	P.
3 Std.	1	2	2	20	20	20	20	20
4 Std.	1	2	2	20	20	20	20	20
8 Std.	1	2	2	20	20	20	20	20
12 Std.	1	2	2	20	20	20	20	20
24 Std.	1	2	2	20	20	20	20	20
55 Std.	1	1	1	10	10	10	10	10
5 Tage	1	1	1	10	10	10	10	10
8 Tage	1	1	1	10	10	10	10	10
12 Tage	1	2	2	20	20	20	20	20
19 Tage	1	1	1	10	10	10	10	10

4. Infusionen

Zeit nach Infusions- ende	Anzahl der Tiere	Anzahl der Drüsen	Anzahl der Schnitte	Anzahl der Messungen				
				Alveolenweite Z.	P.	Epithelhöhe Alv.-Weite	Interstitium Z.	P.
15 Min.	1	3	3	30	30	30	30	30
30 Min.	1	3	3	30	30	30	30	30
60 Min.	1	3	3	30	30	30	30	30
120 Min.	1	3	3	30	30	30	30	30

Bei dem Umfang der durchzuführenden Messungen und Berechnungen haben wir, von zwei Ausnahmen abgesehen, in den einzelnen Zeitstadien der 4 Versuchsgruppen jeweils ein Tier histometrisch ausgewertet. Daraus folgt, daß die gewonnenen Ergebnisse strenggenommen nur für das untersuchte Tier Geltung haben. Da jedoch völlig normale und in gutem Allgemeinzustand befindliche Muttertiere mit normal entwickelten Jungen verwendet wurden, kann bei unseren Untersuchungsergebnissen eine gewisse allgemeingültige Bedeutung für die Rattenmilchdrüse vermutet werden. Die gewonnenen Gesetzmäßigkeiten unterliegen zwar einer gewissen individuellen Variation, lassen aber bei vergleichender morphologischer und histometrischer Betrachtung ein übereinstimmendes Verhalten erkennen und nachweisen.

Ferner bleibt das Tier im Einzelstadium in der weiteren Auswertung nicht isoliert. Durch Betrachtung des Zeitverlaufes, d. h. durch die Hinzunahme der zu den anderen Zeitpunkten betrachteten Tiere gelangt man doch wieder zu einer statistischen Gruppe. Diese ersetzt in gewissem Maße die fehlenden Kontrolltiere an den einzelnen Zeitpunkten, so daß daraus eine Verallgemeinerung des Kurvenverlaufes möglich ist.

Folgende statistische Größen wurden aus den erhobenen Stichproben bestimmt:

1. Die *arithmetischen Mittelwerte* der den einzelnen Stadien zugehörigen Stichproben

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n};$$

x_i = Einzelmessungen

n = Anzahl der Alveolen pro Tier

2. Die *Standardabweichung* s der Einzelmessungen der Stichproben:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2};$$

Dieses Streuungsmaß, auch mittlere quadratische Abweichung genannt, läßt erkennen, in welcher Ausdehnung sich die Einzelmessungen um den Mittelwert herum verteilen.

3. Der *größte und kleinste Wert der Einzelmessungen* einer Stichprobe (Variationsbreite). Bei dieser einfachsten Form der Streuungsanalyse ist allerdings stets zu berücksichtigen, daß durch „Ausreißer“-Werte die wirkliche Streuungsbreite erheblich verfälscht werden kann.

4. Die *Standardabweichung der Mittelwerte*

$$S_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

ermöglicht eine Schätzung des Bereiches, in dem sich der arithmetische Mittelwert der Grundgesamtheit vom Durchschnittswert der Stichprobe unterscheiden kann. Dieser Wert liegt mit 99,73 % Wahrscheinlichkeit innerhalb des Bereiches $\bar{x} \pm 3 s_{\bar{x}}$.

5. Es wurden die *Durchschnittswerte* von je zwei zeitlich aufeinanderfolgenden Gruppen statistisch geprüft, um festzustellen, ob die Unterschiede zwischen den Durchschnittswerten noch im Bereich dessen liegen, was auch im Rahmen des Zufalls zu erwarten ist. Berechnet wurde die Testgröße: *)

$$u = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

*) Siehe z. B. Quenouille, „Rapid statistical Calculations“ S. 10.

u ist bei hinreichend großen n_1 und n_2 normal verteilt, was bei unseren Prüfungen meist zutrifft. Die Nullhypothese lautet: Die beiden zu vergleichenden Gruppen stammen aus Grundgesamtheiten mit identischen Durchschnittswerten.

Der dem Test zugrunde liegende Gedanke ist folgender:

Wenn aus den zwei in der Null-Hypothese gekennzeichneten Grundgesamtheiten in großer Zahl je zwei Stichproben n_1 und n_2 entnommen und die Testgröße u berechnet würde, dann entstände, großes n_1 und n_2 vorausgesetzt, eine Normalverteilung mit der größten Häufigkeit bei Werten um $u = 0$. Findet man nun bei einer statistischen Prüfung einen sehr großen absoluten u-Wert, wie er bei Ausführung der geschilderten Stichprobenentnahmen nur sehr selten auftreten würde, so darf in diesem Fall die Null-Hypothese verworfen werden. Als selten bezeichnen wir einen u-Wert, der in höchstens 1 % der Fälle vorkommt. 1 % ist die sogenannte Irrtumswahrscheinlichkeit P, d. h. in 1 % wird die Null-Hypothese verworfen, obwohl sie zutrifft. Einen u-Wert mit einer Wahrscheinlichkeit, die größer als 1 % ist, aber höchstens 5 % beträgt, sehen wir als statistisch auffällig an. Zur Ermittlung der Irrtumswahrscheinlichkeit kann eine Tabelle der standardisierten Normalverteilung verwendet werden. Der Test ist wenig empfindlich gegen Abweichungen der Grundgesamtheiten von der Normalverteilung.

6. *Abweichungen von der Normalverteilung* werden deshalb nur geprüft hinsichtlich des Vorliegens einer positiven oder negativen Schiefe durch tabellarische Aufteilung der Einzelmessungen je Stadium auf die einzelnen Streuungsbereiche.

Die Auswahl der statistischen Größen, nach denen die Einzelmessungen ausgewertet werden, erfolgte mit Beratung durch das Institut für Angewandte Mathematik der Universität Mainz *). In diesem Institut konnte die Berechnung der Werte mit Hilfe der internationalen algorithmischen Formelsprache (A L G O L) auf einer elektronischen Rechenmaschine vorgenommen werden. Die zu errechnenden statistischen Größen wurden in Form eines Programmes in ALGOL, das den Verlauf der Rechnung von Anfang bis zum Ende eindeutig festlegt, der Maschine mitgeteilt. Zu diesem Zweck wurde das Programm in einem bestimmten Code auf 5-Kanallochstreifen niedergeschrieben. Ebenso wurden sämtliche Einzelmessungen nach Versuchsgruppen und Unterabschnitten geordnet im Code auf Lochstreifen übertragen, auf Grund derer die Maschine innerhalb kurzer Zeit die auf dem Programm vorgesehenen Größen berechnete.

III. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE UND IHRE DEUTUNG

Alle Untersucher stimmen darin überein, daß die wissenschaftliche Beschäftigung mit der Milchdrüse durch die großen individuellen Variationsmöglichkeiten, die diesem Organ eigen sind, stark erschwert wird. Außerdem bilden die verschiedenen morphologischen Ausgangslagen bei der Entfaltung der Drüse in Gravidität und Laktation einen gewichtigen Faktor. Auch der Intensität der funktionellen Beanspruchung kann ein morphogenetischer Einfluß zugemessen werden. Selbst die verschiedenen Funktionszustände einzelner Drüsenabschnitte können erheblich variierte Erscheinungsbilder bedingen. DABELOW (1957) stellt zusammenfassend fest, daß eine breitere Vergleichung eines größeren Materials immer wieder eine erhebliche Variabilität nicht nur durch individuelle Verschiedenheiten, sondern selbst in verschiedenen Abschnitten der gleichen Drüse zeigt. Es wird weiterhin betont, daß nur ein in den *Grundzügen* für alle Fälle geltender Entwicklungsgang angegeben werden kann. MAYER und KLEIN, ferner D. JACOBSEN (1961) äußern sich in ähnlichem Sinne.

*) Herrn Professor Dr. Bauer, damaligem Direktor des Instituts für Angewandte Mathematik der Universität Mainz, sei für die Verwendung der elektrischen Rechenmaschine sowie für sachkundige Beratungen vielmals gedankt.

Diese Tatsachen werden auch in den nachstehenden zahlenmäßig erfaßten Untersuchungsergebnissen zu berücksichtigen sein. Besonders bei der Deutung der Befunde wird berücksichtigt, daß allen Ergebnissen eine individuelle Komponente anhaftet, die nur Gültigkeit für die Objekte hat, an denen sie gewonnen wurden. Auf die in Zahlen ausgedrückten Ergebnisse angewendet, bedeutet dies, daß die Interpretation unserer Beobachtungen sich nicht zu starr an die Zahlengröße halten darf, sondern stets eine gewisse positive oder negative Schwankung einbeziehen muß.

A. STATUS DER MILCHDRÜSE WÄHREND LAKTATION UND INVOLUTION

I. Normale Laktation

1. Alveolenweite im Zentrum

a) Mittelwerte der Alveolenweite

Befund:

Laktionsstadium	Durchschnittl. Alveolenweite in μ	Standardabweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Alveolenweite zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahrscheinlichkeit *) P in % d. Prüfung d. Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
letztes Drittel d. Gravidität	15,07	$\pm 0,40$		
1 — 2 Tage a. p.	23,80	$\pm 0,72$	8,73	0,0
6 Std. p. p.	60,96	$\pm 1,79$	37,16	0,0
12 Std. p. p.	65,05	$\pm 1,57$	4,09	8,7
1 Tag p. p.	78,90	$\pm 2,36$	13,85	0,0
2 Tage p. p.	81,61	$\pm 3,85$	2,71	55,0
4 Tage p. p.	71,96	$\pm 2,04$	9,65	2,7
6 Tage p. p.	78,19	$\pm 2,36$	6,23	4,6
12 Tage p. p.	64,00	$\pm 1,98$	14,19	0,0
18 Tage p. p.	73,34	$\pm 2,62$	9,34	0,4
18 Tage p. p.	71,92	$\pm 2,45$	1,42	69,0
24 Tage p. p.	57,93	$\pm 1,65$	13,99	0,0
24 Tage p. p.	65,16	$\pm 2,21$	7,32	0,9
30 Tage p. p.	49,97	$\pm 1,87$	15,19	0,0

*) Die Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden im wesentlichen so angegeben, wie sie bei der elektrischen Ausrechnung anfielen. Wir haben lediglich eine Abrundung auf eine Stelle vorgenommen.

Mit einer Ausnahme ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 5\%$, so daß eine wahrscheinliche Signifikanz bzw. bei $P < 1\%$ eine völlige Signifikanz der Verschiedenheit angenommen werden muß. Lediglich der Mittelwert des 2. Tages p. p. ist von dem des 1. Tages nicht signifikant verschieden. Die 6-Tage-Abstände sind durch $P < 1\%$, die 2-Tage-Abstände durch $P < 5\%$ charakterisiert. Perinatal weist sogar der 12-Stunden-Abstand ein $P < 1\%$ auf. Das $P < 1\%$ zweier Tiere aus dem gleichen Endstadium der Laktation 24 Tage p. p. muß aus der eingangs erwähnten großen individuellen Variabilität erklärt werden.

Die Mittelwerte der einzelnen Entwicklungszustände ordnen sich zu einem gesetzmäßigen Verlauf:

Wir sehen ein kontinuierliches Ansteigen der Werte bis zum Höhepunkt am 2. Tag p. p., dem sich ein langsamer stetiger Abstieg anschließt. Von dieser kontinuierlichen Entwicklung schließt sich auch die Milchdrüse kurz vor und nach der Geburt nicht aus, wie die

Zunahme der Alveolenweite bei den beiden hochgraviden Tieren deutlich macht. Besonders hervorzuheben ist die zeitliche Lage des Gipfelpunktes der kontinuierlichen Veränderung. Im Ablauf der Rückbildung stellt der 18. Tag der Laktation einen Einschnitt insofern dar, als die Gesamtabnahme der Alveolenweite vom 2. — 18. Tag p. p. $8,27 \mu$, vom 18. — 30. Tag p. p. jedoch $23,37 \mu$ beträgt. Das heißt, daß die Rückbildung in der letzten Laktationsphase wesentlich schneller verläuft als vorher. Dies hängt zweifellos mit der Tatsache zusammen, daß etwa vom 18. Tag p. p. an die Ernährung der Jungen von Muttermilch auf selbständige Futteraufnahme in zunehmendem Maße umgestellt wird (Abb. 1).

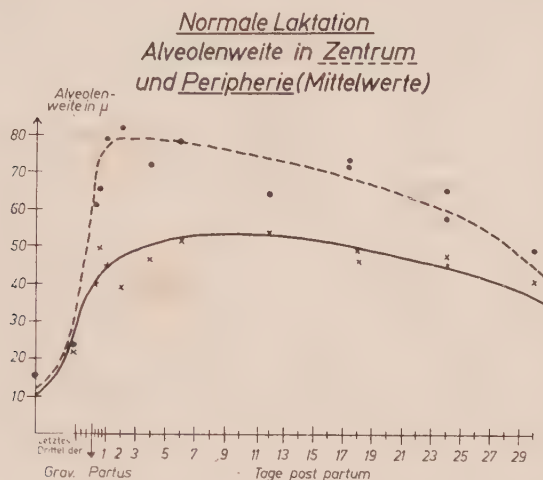


Abb. 1

Deutung:

Bemerkenswerterweise zeigt gerade der Wert des 2. Tages p. p., an dem die Alveolenweite kulminiert, ein $P > 5 \%$ gegenüber dem Wert des 1. Tages p. p. Es ist daraus der Schluß zu ziehen, daß der Zeitpunkt der maximalen Alveolenweite nicht eng auf den 2. Tag p. p. zu beschränken ist, sondern auf die ersten beiden Tage der Laktation ausgedehnt werden muß. Außerdem zeigt das $P < 1 \%$ der nur nach Stunden verschiedenen perinatalen Stadien den stürmischen Entfaltungsvorgang des Drüsenparenchyms. Der auffällige Verlauf der Alveolenweite bedarf eingehenderer Betrachtung. Die Lage des Höhepunktes der Alveolenentfaltung ist nicht möglich ohne eine ganz rapide Entwicklung und Entfaltung des Parenchyms, die zu keiner anderen Zeit der Laktation und unter keinen anderen Bedingungen wieder zu beobachten ist. Indes steht dieser typische Verlauf keineswegs vereinzelt in der wissenschaftlichen Literatur. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, erarbeitete TURNER (1956) eine ganz analog verlaufende Kurve der Milchsekretion bei Kühen. Kann in dieser Kurve nur ein anderer Ausdruck für den im Verhalten der Alveolenweite vorliegenden Sachverhalt gesehen werden, so führt die ebenfalls bereits in der Einleitung erwähnte Verlaufskurve des Prolaktin- und Acidophilengehaltes der Hypophyse (MEITES 1959) mit initialem Anstieg und allmählichem Abfall zu den Ursachen dieses charakteristischen Verlaufes. So ergibt sich in der Zusammenschau dieser drei analogen Verlaufsformen ein aufschlußreicher Zusammenhang.

Indes ist der Anstieg des Lactogengehaltes nicht allein für dieses Verhalten der Alveolenweite verantwortlich. Zweifellos ist auch eine mechanische Komponente, die sich in dem Reiz der Geburt und der sich anschließenden Saugtätigkeit der Jungen äußert, von erheblicher Bedeutung. Eine hormonelle und eine mechanische Komponente vereinigen sich zu einem Reglersystem, das die Alveolenweite und die Milchsekretion steuert. Sind mit diesen Aussagen auch noch lange nicht alle offenen Fragen des Wandels und der Rückbildung der

laktierenden Drüse beantwortet, so haben durch die Untersuchung der Veränderungen der Alveolenweite schon länger erarbeitete quantitative Ergebnisse hinsichtlich des Hormonspiegels und der Milchsekretion während der Laktation eine Ergänzung und Bestätigung nach morphologischer Seite erfahren. Zugleich erhielten die allgemeinen Aussagen über die Veränderungen des Drüsengewebes ihre zahlenmäßige Objektivierung. Hatten doch bereits Mc FARLANE et al. (1949) beobachtet, daß mit dem Fortschreiten der Laktation das Läppchenvolumen sich vermindert, das epitheliale Gewebe der Involution verfällt und das Zwischengewebe zunimmt.

Es tritt auch nach ihrer Ansicht mit der Dauer der Laktation ein schrittweiser Verlust der Drüsenstruktur und der sekretorischen Aktivität ein. Die tieferen anatomischen Voraussetzungen dieses morphologischen Entwicklungsablaufes bleiben aber weitgehend unbekannt.

TURNER (1952) zieht zwei Möglichkeiten in Betracht:

Erstens können die einzelnen Epithelzellen allmählich ihre sekretorische Aktivität verlieren, zweitens könnten bestimmte Teile der Drüse (Läppchen) im ganzen graduell in ihrer Aktivität absinken. Es besteht nach seiner Ansicht auch die Möglichkeit, daß das lactogene Hormon und die Inkrete der Thyreoidea den Ersatz der verlorengehenden Zellen besorgen, der dann mit dem Absinken der Hormonproduktion nicht mehr ausreichend geleistet werden kann.

b) Größte und kleinste Werte

Befund

Laktationsstadium	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
letztes Drittel			
d. Gravidität	5,60	15,07	47,25
1 — 2 Tage a. p.	5,95	23,80	69,65
6 Std. p. p.	13,30	60,96	200,55
12 Std. p. p.	14,35	65,05	237,30
1 Tag p. p.	15,40	78,90	249,20
2 Tage p. p.	11,90	81,61	256,20
4 Tage p. p.	19,60	71,96	252,00
6 Tage p. p.	16,80	78,19	264,25
12 Tage p. p.	10,85	64,00	175,00
18 Tage p. p.	11,90	73,34	240,80
18 Tage p. p.	5,25	71,92	246,75
24 Tage p. p.	16,10	57,93	153,65
24 Tage p. p.	12,95	65,16	187,60
30 Tage p. p.	10,15	49,97	204,75

Zwischen der kleinsten und größten Alveolenweite der beiden Kontrolltiere ante partum einerseits und den Werten der Laktation andererseits besteht ein klarer Unterschied im Sinne einer allgemeinen Zunahme der Alveolenweite im Laktationszustand. Die Alveolengröße verschiebt sich nach oben. Parallel geht eine Zunahme des numerischen Abstandes zwischen kleinster und größter Alveolenweite. Im ersten Drittel der Laktation weisen die größten und kleinsten Werte eine nur geringe Unterschiedlichkeit auf. In den folgenden zwei Dritteln macht sich zunehmend die Abnahme der Maximal- und Minimalwerte bemerkbar. Aus diesem Verhalten ergibt sich die Folgerung, daß im ersten Drittel der Laktation die Extremwerte der Alveolenweite nicht den kontinuierlichen Veränderungen der Mittelwerte folgen, vielmehr erst in den späteren Stadien der Laktation die Veränderungen der Extremwerte der des Mittelwertes parallel gehen.

Deutung:

Nach unseren Meßwerten erreicht die laktierende Milchdrüse bereits in den ersten Stunden post partum die endgültigen Minimal- und Maximalwerte, die im ersten Drittel weit-

gehend konstant gehalten werden. Diese Regulation der durchschnittlichen Alveolengröße wird in den folgenden zwei Dritteln allmählich durch die einfache Verkleinerung der Alveolenweite abgelöst. Die Extremwerte werden im ganzen nach unten verschoben.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Befund:

Laktationsstadium	Standardabweichung der Einzelmessungen
letztes Drittel der Gravidität	$\pm 6,36$
1 — 2 Tage a. p.	$\pm 11,44$
6 Std. p. p.	$\pm 33,51$
12 Std. p. p.	$\pm 31,33$
1 Tag p. p.	$\pm 40,83$
2 Tage p. p.	$\pm 47,13$
4 Tage p. p.	$\pm 38,24$
6 Tage p. p.	$\pm 40,90$
12 Tage p. p.	$\pm 31,37$
18 Tage p. p.	$\pm 41,39$
18 Tage p. p.	$\pm 42,44$
24 Tage p. p.	$\pm 28,62$
24 Tage p. p.	$\pm 31,21$
30 Tage p. p.	$\pm 29,84$

Die Verlaufsform der Streuung der Einzelmessungen geht völlig parallel der Aufeinanderfolge der Mittelwerte. Ein steiler Anstieg der Werte von den Kontrollen ante partum führt zum Maximum am zweiten Tag p. p., dem sich ein flacher Abstieg anschließt. Dem größten Mittelwert der Alveolenweite entspricht das Maximum der Streuung. Die übrigen Werte verhalten sich entsprechend.

Deutung:

Die steil zu- und langsam wieder abnehmende Streuungsbreite ist Ausdruck einer progressiven quantitativ-morphologischen Differenzierung des Drüsengewebes. Die Unterschiede in der Alveolenweite werden immer zahlreicher und feiner. Nach Erreichen des Maximums verläuft diese Entwicklung rückwärts, indem durch den Involutionsvorgang am schnellsten die feinsten Unterschiede aufgehoben werden, später in immer stärkerem Grade auch die größeren. Somit vollzieht sich also in Bestätigung des histologischen Eindrucks die Entfaltung und Rückbildung des Parenchyms in zwei Dimensionen: einmal im Größenwechsel der Alveolenweite, sodann in einem quantitativen Umbau des Parenchyms. Am Anfang und in den folgenden Stadien der Laktation ist die Alveolengröße weitgehend konstant. In diesem Sinne spricht auch die ermittelte Konzentration des Streubereiches. In späteren Laktationsphasen kündigt sich der Drüsenumbau im Rahmen der Involution durch eine mehr und mehr zunehmende Mannigfaltigkeit der Alveolendurchmesser an, die sich auch in der Breite des Streuungsbereiches (vgl. Tab.) widerspiegelt.

d) Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche und Größe der Streuungsbereiche (Tabellen).

Ergebnisse:

Anstelle einer Normalverteilung, die durch eine konstante symmetrische Verteilung um den Mittelwert und eine bestimmte prozentuale Verteilung der Werte in den einzelnen Streuungsbereichen charakterisiert ist, bietet die tatsächlich vorliegende Verteilung der Werte ein stark abweichendes Bild:

1. Es liegt keine Normalverteilung vor.
2. Es zeigt sich eine ausgesprochene Asymmetrie bestimmter Richtung in sämtlichen Laktationsstadien, die als negative Schiefe im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ und im geringeren Grad im Bereich $(\bar{x} - \sigma)$ bis $(\bar{x} - 2\sigma)$ zu bezeichnen ist.

Normale Laktation
Alveolenweite im Zentrum
Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche

Laktationsstadium	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2\sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2\sigma$)	($\bar{x} + 2\sigma$) bis ($\bar{x} + 3\sigma$)	($\bar{x} - 2\sigma$) bis ($\bar{x} - 3\sigma$)
letztes Drittel der Gravidität	73	125	24	23	5	—
1 — 2 Tage a. p.	58	130	23	26	13	—
6 Std. p. p.	91	171	34	39	15	—
12 Std. p. p.	92	201	47	43	17	—
1 Tag p. p.	88	137	26	35	14	—
2 Tage p. p.	39	72	13	17	9	—
4 Tage p. p.	83	185	35	31	16	—
6 Tage p. p.	85	135	21	43	16	—
12 Tage p. p.	68	102	30	38	12	—
18 Tage p. p.	64	129	18	24	15	—
48 Tage p. p.	84	143	23	34	16	—
24 Tage p. p.	80	142	29	32	17	—
24 Tage p. p.	48	102	22	19	9	—
30 Tage p. p.	58	141	23	15	13	—

Normale Laktation
Alveolenweite im Zentrum
Streuungsbereiche der Einzelmessungen

Laktationsstadium	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2\sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2\sigma$)	($\bar{x} + 2\sigma$) bis ($\bar{x} + 3\sigma$)	($\bar{x} - 2\sigma$) bis ($\bar{x} - 3\sigma$)
letztes Drittel der Gravidität	15,08— 21,43	8,73— 15,08	21,43— 27,78	2,38— 8,73	27,78— 34,13 u. m.	0—2,38
1 — 2 Tage a. p.	23,79— 35,23	12,35— 23,79	35,23— 46,67	0,91— 12,35	46,67— 58,11 u. m.	0—0,91
6 Std. p. p.	60,95— 94,45	27,45— 60,95	94,45— 127,95	0—27,45	127,95— 161,45 u. m.	—
12 Std. p. p.	65,05— 96,38	33,72— 65,05	96,38— 127,71	2,39— 33,72	127,71— 159,04 u. m.	0—2,39
1 Tag p. p.	78,90— 119,73	38,17— 78,90	119,73— 160,56	0—38,17	160,56— 209,39 u. m.	—
2 Tage p. p.	81,61— 128,71	34,48— 81,61	128,71— 175,84	0—34,48	175,84— 222,97 u. m.	—
4 Tage p. p.	71,95— 110,19	33,71— 71,95	110,19— 148,43	0—33,71	148,43— 186,67 u. m.	—
6 Tage p. p.	78,19— 119,08	37,30— 78,19	119,08— 159,97	0—37,30	159,97— 200,86 u. m.	—
12 Tage p. p.	64,00— 95,37	32,63— 64,00	95,37— 126,74	1,26— 32,63	126,74— 158,11 u. m.	0—1,26
18 Tage p. p.	73,34— 114,73	31,95— 73,34	114,73— 156,12	0—31,95	156,12— 197,51 u. m.	—
18 Tage p. p.	71,92— 114,36	29,48— 71,92	114,36— 156,80	0—29,48	156,80— 199,24 u. m.	—
24 Tage p. p.	57,93— 86,54	29,32— 57,93	86,54— 115,15	0,71— 29,32	115,15— 143,76 u. m.	—
24 Tage p. p.	65,16— 96,37	33,95— 65,16	96,37— 127,58	2,74— 33,95	127,58— 158,79 u. m.	0—2,74
30 Tage p. p.	49,89— 79,47	20,31— 49,89	79,47— 109,06	0—20,31	109,06— 138,64 u. m.	—

Zusammenfassung

Die Mittelwerte der Alveolenweite zeigen im Verlauf der Laktation ein charakteristisches Verlaufsbild mit Anstieg zum Maximum 1—2 Tage p. p. und folgendem langsamen Abfall bis zum Ende der Laktation. Die gleiche Verlaufsbildform kennzeichnet das Verhalten der Streuungswerte der Einzelmessungen. Zunehmende Differenzierung der Alveolen-größe mit Höhepunkt am 1.—2. Tag p. p. ist gefolgt von der wachsenden Tendenz nach größerer Annäherung der Alveolendimensionen aneinander. Die Extremwerte des ersten Laktationsdrittels sind charakterisiert durch ein Konstantbleiben des bereits wenige Stunden p. p. erreichten Wertes. Dieser wird in den folgenden zwei Dritteln von der Verkleinerung der Extremwerte abgelöst. Innerhalb dieses Rahmens entsteht die Verschiedenheit der Mittelwerte durch fluktuierende Kumulation der Alveolen in wechselnden Größenbereichen.

2. Alveolenweite in der Peripherie

a) Mittelwerte der Alveolenweite

Befund

Laktationsstadium	Durchschnittl. Alveolenweite in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Alv.-Weite zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahr- scheinlichkeit P in % der Prü- fung d. Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
letztes Drittel der Gravidität	11,82	$\pm 1,08$	9,94	0,0
1—2 Tage a. p.	21,76	$\pm 1,48$	18,21	0,0
6 Std. p. p.	39,97	$\pm 2,72$	9,70	1,3
12 Std. p. p.	49,67	$\pm 2,76$	4,76	23,0
1 Tag p. p.	44,91	$\pm 2,81$	5,52	25,8
2 Tage p. p.	39,39	$\pm 3,37$	7,39	9,2
4 Tage p. p.	46,78	$\pm 2,78$	4,73	27,0
6 Tage p. p.	51,51	$\pm 3,08$	2,49	55,0
12 Tage p. p.	54,00	$\pm 2,91$	7,63	9,6
18 Tage p. p.	46,37	$\pm 3,51$	3,41	47,0
18 Tage p. p.	49,78	$\pm 3,20$	1,85	65,5
24 Tage p. p.	47,93	$\pm 2,67$	2,18	60,0
24 Tage p. p.	45,75	$\pm 3,12$	4,41	32,7
30 Tage p. p.	41,34	$\pm 3,40$		

Mit Ausnahme der Gravidität und der perinatalen Stadien zeigt die Alveolenweite keine signifikante Verschiedenheit der Durchschnittswerte voneinander ($P > 5\%$). Der Eindruck einer allgemeinen Nivellierung der Durchschnittswerte, der sich hieraus ergibt, wird durch die Analyse der Durchschnittswerte selbst bestätigt. Der Unterschied zwischen größtem und kleinstem Durchschnittswert beträgt nur 14,61 μ . Im Vergleich mit der Alveolenweite im Zentrum erweisen sich die peripheren Werte als beträchtlich kleiner. Die genaue Prüfung der Aufeinanderfolge erkennt ferner, daß das Maximum der Alveolenweite auf den 12. Tag p. p. verlagert ist. Der nächst niedere Wert wird 6 Tage p. p. gefunden. Somit ergibt sich eine zeitliche Rückwärtsverlagerung der größten Alveolenweite in der Peripherie um 10 Tage (Abb. 1).

Deutung:

Aus der Größe von P und der Durchschnittswerte selbst folgt ein von den Verhältnissen im Zentrum des Drüsenparenchyms ganz erheblich abweichendes Bild des morphologischen Zustandes. Nach dem perinatalen Anstieg der Alveolenweite halten sich die Alveolenwerte

durchgehend auf einem im wesentlichen gleichbleibenden Niveau, das erst gegen Ende der Laktation schwache Anzeichen einer Senkung erkennen läßt. Die Peripherie befindet sich im Nebenschluß zur Drüsenfunktion und ihre sekretorische Leistungsfähigkeit stellt gewissermaßen eine nicht voll in Anspruch genommene „Parenchymreserve“ dar. Die geringgradige, wenn auch nicht signifikante, Zunahme der Alveolenweite in der Peripherie um die Mitte der Laktation und die dann wieder einsetzende langsame Abnahme der Werte zeigt, daß die peripheren Parenchymanteile die Veränderungen der Drüsenmitte in geringerer Intensität und zeitlich später nachahmen. Die Peripherie befindet sich also gegenüber dem Zentrum sowohl in quantitativ-morphologischer als auch in zeitlicher Hinsicht im Rückstand. Daraus läßt sich die funktionelle Bedeutung der Peripherie im Drüsenganzen bestimmen.

Die peripheren Parenchymanteile erfüllen die Aufgabe eines Reservegewebes, das unter Normalbedingungen weit weniger zu sekretorischen Leistungen herangezogen wird als das Drüsenzentrum. Es ist zu erwarten, daß unter besonderen Leistungsanforderungen auch die sekretorische Aktivität der Drüsenperipherie gesteigert werden kann und dann derjenigen des Zentrums gleicht.

b) GröÖste und kleinste Werte

Befund:

Laktationsstadium	kleinster Wert	Mittelwert	gröÖster Wert
letztes Drittel der Gravidität			
1 — 2 Tage a. p.	4,55	11,82	30,10
6 Std. p. p.	5,95	21,76	59,50
12 Std. p. p.	12,25	39,97	150,85
1 Tag p. p.	13,30	49,67	130,55
1 Tag p. p.	16,80	44,91	116,20
2 Tage p. p.	14,00	39,39	90,30
4 Tage p. p.	12,60	46,78	110,95
6 Tage p. p.	17,50	51,51	143,50
12 Tage p. p.	18,90	54,00	123,90
18 Tage p. p.	17,85	46,37	131,60
18 Tage p. p.	13,65	49,78	152,95
24 Tage p. p.	12,60	47,93	106,75
24 Tage p. p.	11,55	45,75	96,95
30 Tage p. p.	12,95	41,34	145,95

Die bereits an den Mittelwerten sichtbar gewordene Nivellierung der Werte nach initialem Anstieg zeichnet sich auch an den Extremwerten ab. Dabei ist die Einheitlichkeit im Minimalbereich verhältnismäßig größer als im Maximalbereich. Besonders im Vergleich mit den Extremwerten des Zentrums wird die Nivellierung deutlich. Während nämlich im Zentrum im Bereich der Maximalwerte die Differenz des größten und kleinsten Wertes 110,60 μ beträgt, sinkt sie in der Peripherie auf 62,65 μ ab. Außerdem ist nicht zu übersehen, daß die Minimalwerte die gleiche Größenordnung zeigen wie die des Zentrums, die Maximalwerte aus der Peripherie aber beträchtlich unter denen des Zentrums liegen.

Deutung:

Das Verhalten der Extremwerte mit perinatalem Anstieg und folgendem ziemlich gleichbleibendem Verlauf bestätigt das bereits an der Verlaufsform der Mittelwerte gewonnene Bild. Die auffällige Übereinstimmung der Minimalwerte mit denen des Zentrums einerseits und das beträchtliche Absinken der Maximalwerte andererseits kann durch die gleichbleibend geringe funktionelle Beanspruchung erklärt werden. Da auch die kleinsten Alveolenbereiche im Zentrum dieselben morphologischen Eigenschaften aufweisen wie in der Peripherie, dürfen wir sie als Ausdruck desselben Funktionszustandes während der Laktation bezeichnen. Es ist also ein Absinken der minimalen Extremwerte in der Peripherie auch deshalb nicht zu erwarten, weil die Minimalwerte des Zentrums von vornherein im Größenbereich der peripheren Alveolenweite liegen.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Laktationsstadium	Standardabweichung der Einzelmessungen
letztes Drittel der Gravidität	$\pm 6,81$
1 — 2 Tage a. p.	$\pm 10,49$
6 Std. p. p.	$\pm 22,77$
12 Std. p. p.	$\pm 24,64$
1 Tag p. p.	$\pm 21,75$
2 Tage p. p.	$\pm 18,48$
4 Tage p. p.	$\pm 21,57$
6 Tage p. p.	$\pm 23,83$
12 Tage p. p.	$\pm 22,52$
18 Tage p. p.	$\pm 24,84$
18 Tage p. p.	$\pm 24,78$
24 Tage p. p.	$\pm 20,67$
24 Tage p. p.	$\pm 19,72$
30 Tage p. p.	$\pm 24,05$

Auch die Streuung der Einzelmessungen während der Laktation weist die gleiche für die Drüsenperipherie charakteristische Verlaufsform auf. Nach dem perinatalen Anstieg hält sich der Streuungswert auf der annähernd gleichen Höhe. Im Vergleich mit den entsprechenden Werten des Parenchymzentrums ist die starke Verkleinerung des Streuungswertes in der Drüsenperipherie auffallend.

d) Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche und Größe der Streuungsbereiche (Tabellen)

Ergebnisse:

Die Verteilung der Einzelmessungen auf die Streuungsbereiche $\bar{x}$ bis $(\bar{x} \pm 3 \sigma)$ um den Mittelwert stimmt völlig mit dem am Drüsenzentrum gewonnenen Bild überein. Wir finden die negative Schiefe mit Häufung der Werte im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$, die sich auch noch in den Bereich $(\bar{x} - \sigma)$ bis $(\bar{x} - 2 \sigma)$ fortsetzt.

Zur Erklärung dieser Befunde haben dieselben Gründe Geltung, die bereits bei den gleichen Verhältnissen des Drüsenzentrums erörtert wurden. In den Alveolen des Größenbereiches $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ scheinen optimale Funktions- und Sekretionsbedingungen der peripheren Parenchymanteile verwirklicht.

Zusammenfassung

Die mit den einzelnen statistischen Größen durchgeführte Untersuchung des randständigen Drüsenparenchyms vermittelt eine Vorstellung über das Verhalten der Drüsenperipherie im normalen Laktationsverlauf. Über sämtliche Laktationsstadien sich erstreckende, nur geringgradige Abweichungen zeigende Verkleinerung der Alveolenweite, fehlende Signifikanz der Verschiedenheit und eine geringere, aber gleichmäßige Streuung der Einzelwerte lassen erkennen, daß *der Drüsenperipherie unter Normalbedingungen im funktionellen Geschehen nur eine Nebenrolle zukommt*. Die peripheren Bezirke nehmen nur in geringem Grad und verspätet an den Veränderungen des Drüsenzentrums im Verlauf der Laktation teil. Offenbar stellen sie ein „Reserveorgan“ dar, dessen Leistungsfähigkeit unter normalen Verhältnissen nur wenig beansprucht wird.

Normale Laktation
Alveolenweite in der Peripherie
Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche

Laktationsstadium	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2\sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2\sigma$)	($\bar{x} + 2\sigma$) bis ($\bar{x} + 3\sigma$)	($\bar{x} - 2\sigma$) bis ($\bar{x} - 3\sigma$)
letztes Drittel der Gravidität	13	19	—	4	4	—
1 — 2 Tage a. p.	10	27	7	4	2	—
6 Std. p. p.	19	35	8	6	2	—
12 Std. p. p.	29	30	11	3	7	—
1 Tag p. p.	19	22	6	11	2	—
2 Tage p. p.	11	14	—	3	2	—
4 Tage p. p.	13	34	4	5	4	—
6 Tage p. p.	18	26	7	7	2	—
12 Tage p. p.	19	27	3	6	5	—
18 Tage p. p.	12	32	—	2	4	—
18 Tage p. p.	19	28	4	6	3	—
24 Tage p. p.	17	26	5	8	4	—
24 Tage p. p.	12	18	3	5	2	—
30 Tage p. p.	13	30	4	2	1	—

Normale Laktation
Alveolenweite in der Peripherie
Streuungsbereiche der Einzelmessungen

	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2\sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2\sigma$)	($\bar{x} + 2\sigma$) bis ($\bar{x} + 3\sigma$)	($\bar{x} - 2\sigma$) bis ($\bar{x} - 3\sigma$)
letztes Drittel der Gravidität	11,82— 18,63	5,01— 11,82	18,63— 23,44	0—5,01	23,44— 30,25	—
1 — 2 Tage a. p.	21,76— 32,25	11,27— 21,76	32,25— 42,74	0,78— 11,27	42,74— 53,23	0—0,78
6 Std. p. p.	39,97— 62,74	17,20— 39,97	62,74— 85,51	0—17,20	85,51— 108,28	—
12 Std. p. p.	49,67— 74,34	25,00— 49,67	74,34— 99,01	0,33— 25,00	99,01— 123,68	0—0,33
1 Tag p. p.	44,91— 66,66	23,16— 44,91	66,66— 88,41	1,41— 23,16	88,41— 110,16	0—1,41
2 Tage p. p.	39,39— 57,87	20,91— 39,39	57,87— 76,35	2,43— 20,91	76,35— 94,83	0—2,43
4 Tage p. p.	46,78— 68,35	25,21— 46,78	68,35— 89,92	3,64— 25,21	89,92— 111,49	0—3,64
6 Tage p. p.	51,51— 75,34	27,68— 51,51	75,34— 99,17	3,85— 27,68	99,17— 123,00	0—3,85
12 Tage p. p.	54,00— 76,52	31,48— 54,00	76,52— 99,04	8,96— 31,48	99,04— 121,56	—
18 Tage p. p.	46,37— 71,21	21,53— 46,37	71,21— 96,05	0—21,53	96,05— 120,89	—
18 Tage p. p.	49,78— 74,56	25,00— 49,78	74,56— 99,34	0,22— 25,00	99,34— 124,12	0—0,22
24 Tage p. p.	47,93— 68,60	27,26— 47,93	68,60— 89,27	6,59— 27,26	89,27— 109,94	0—6,59
24 Tage p. p.	45,75— 65,47	26,03— 45,75	65,47— 85,19	6,31— 26,03	85,19— 104,91	0—6,31
30 Tage p. p.	41,34— 65,39	17,29— 41,34	65,39— 89,44	0—17,28	89,44— 113,49	—

3. Verhältnis von Epithelhöhe und Alveolenweite im Zentrum

Folgende Untersuchung hat zum Ziel, Klarheit darüber zu schaffen, ob gewisse Wechselbeziehungen zwischen Epithelhöhe und Alveolenweite im Verlauf der normalen Laktation bestehen, und zu versuchen, eventuell vorhandene Korrelationen quantitativ zu bestimmen. In der wissenschaftlichen Literatur sind hierüber nur ganz vereinzelte und höchst allgemein gehaltene Bemerkungen zu finden (KON und COWIE 1961, DABELOW 1957). Nur beiläufig sollen dabei die von der Laktationsdauer ziemlich unabhängigen zyklischen Veränderungen im Rhythmus von Sekretion, Füllung und Entleerung in den einzelnen Alveolen und Alveolengruppen Berücksichtigung finden. Die Literatur (DABELOW 1957, KON und COWIE 1961) gibt über diese Vorgänge gute Auskunft.

Der Zusammenhang zwischen Epithelhöhe und Alveolenweite ist mathematisch darstellbar in dem Quotienten: $\frac{\text{Epithelhöhe}}{\text{Alveolenweite}}$

Folgende mathematischen Möglichkeiten der Veränderung dieses Ausdrucks sind vorhanden: Eine Vergrößerung des Wertes kann auf drei verschiedenen Wegen zustande kommen:

1. Durch Zunahme der Epithelhöhe bei gleichbleibender Alveolenweite.
2. Durch Abnahme der Alveolenweite bei gleichbleibender Epithelhöhe.
3. Durch gleichzeitige Zunahme der Epithelhöhe und Abnahme der Alveolenweite.

Eine Verkleinerung des Wertes erfolgt umgekehrt:

1. Durch Abnahme der Epithelhöhe bei gleichbleibender Alveolenweite.
2. Durch Zunahme der Alveolenweite bei gleichbleibender Epithelhöhe.
3. Durch gleichzeitige Abnahme der Epithelhöhe und Zunahme der Alveolenweite.

a) Mittelwerte

Befund:

Laktationsstadium	Mittelwert	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Quotienten zweier aufeinander- folgender Stadien	Irrtumswahr- scheinlichkeit P in % d. Prü- fung d. Differenz zweier aufeinander- folgender Stadien
letztes Drittel der Gravidität	1,08	± 0,08		
1 — 2 Tage a. p.	0,80	± 0,05	0,28	0,3
6 Std. p. p.	0,17	± 0,01	0,63	0,0
12 Std. p. p.	0,08	± 0,005	0,09	0,0
1 Tag p. p.	0,08	± 0,005	0,00	73,5
2 Tage p. p.	0,08	± 0,007	0,00	81,0
4 Tage p. p.	0,09	± 0,007	0,01	93,0
6 Tage p. p.	0,09	± 0,007	0,00	72,5
12 Tage p. p.	0,10	± 0,008	0,01	22,0
18 Tage p. p.	0,12	± 0,007	0,02	19,2
18 Tage p. p.	0,14	± 0,01	0,02	16,2
24 Tage p. p.	0,13	± 0,008	0,01	66,1
24 Tage p. p.	0,13	± 0,01	0,00	93,0
30 Tage p. p.	0,21	± 0,02	0,08	0,1

Mit Ausnahme des Beginns und Endes der Laktation sind die Werte der einzelnen Stadien nicht signifikant voneinander verschieden. Ein erster Überblick über die Aufeinanderfolge der einzelnen Quotienten läßt eine kontinuierliche Entwicklung erkennen,

die von der Höhe der Werte in der Gravidität zu einem Minimum in den ersten Tagen p. p. führt und von da in rückläufiger Entwicklung wieder ansteigt.

Der steile Abfall der Werte zur Zeit der Geburt gewinnt durch die fehlenden verbindenden Zwischenwerte den Charakter eines hiatus perinatalis. Im Vergleich mit den Werten der Alveolenweite ist ein genau entsprechender umgekehrter Verlauf erkennbar. Ein kleiner Unterschied ist lediglich darin gegeben, daß die Quotienten in den späteren Laktationsstadien einen erheblich flacheren und ganz allmählich ansteigenden Anstieg zeigen, während die Werte der Alveolenweite besonders im letzten Drittel der Laktation einen weit stärkeren Abfall zeigen. Es besteht demnach ein deutlicher Unterschied in der Größe der Zu- bzw. Abnahmegradien der beiden Wertreihen (Abb. 2).

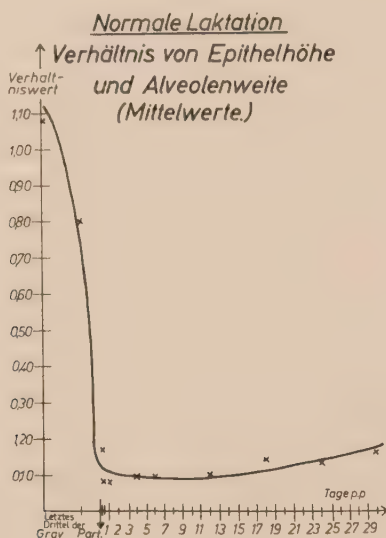


Abb. 2

Deutung:

Nach dem in der Einleitung Gesagten kann die Verkleinerung der Quotienten einmal durch die Verkleinerung der Epithelhöhe, sodann durch die Zunahme der Alveolenweite und schließlich durch beides zugleich erfolgen. Auf Grund der bereits erarbeiteten eindeutigen Vergrößerung der Alveolenweite in den ersten Stadien p. p. ist in erster Linie diese Möglichkeit der Abnahme der Quotienten als Ursache anzunehmen. Für das umgekehrte Verhalten der Werte in den späteren Stadien gelten analoge Verhältnisse. Hier folgt aus der zunehmenden Verkleinerung der Alveolenweite die Vergrößerung der Quotienten. Eine nähere Betrachtung erfordert noch die Tatsache, daß den Quotienten der einzelnen Laktationsstadien die Signifikanz fehlt, die bei den Werten der Alveolenweite ganz ausgeprägt vorhanden ist. Wäre der Quotient nur eine Funktion der Alveolenweite, so müßten auch die Verhältnisswerte signifikant voneinander verschieden sein. Daß sie es nicht sind, zeigt den Einfluß der Epithelhöhe. Auf ihre Einwirkung geht auch schon der, gemessen am stärkeren Abfall der Alveolenweite, nur flache Anstieg der Verhältnisswerte in den mittleren und späteren Laktationsstadien zurück. Dieser flache Anstieg kann mathematisch gesehen nur durch eine Verkleinerung der Epithelhöhe zustande kommen. Durch direkte Messung der Epithelhöhe ließe sich der Beweis führen. Indes haben bereits in der Literatur beschriebene qualitative Untersuchungen die Verminderung der Epithelhöhe als Ausdruck der Rückbildung sichern können (KON und COWIE 1961). Sie findet auch eine Erklä-

rung in der Abnahme der Drüsenaktivität in den späteren Laktationsstadien, die gleichfalls nach zahlreichen Untersuchungen als gesichert gelten kann. Die Epithelhöhe nimmt also im Verlauf der späteren Laktation analog zur Verkleinerung des Alveolenlumens ab. Somit ergibt eine genaue Analyse der Verhältniswerte von Epithelhöhe zur Alveolenweite, daß die morphologischen Veränderungen des Parenchyms im Laktationsverlauf sich nicht an der Alveolenweite allein auswirken, sondern die Epithelhöhe in gleicher Weise miterfassen. Zu diesen Veränderungen der Epithelhöhe und Alveolenweite sind die rhythmischen Wandlungen im Verlauf des Sekretionszyklus zu berücksichtigen, wodurch das eben gezeichnete Verhältnis von Epithelhöhe und Alveolenweite zwar variiert wird, aber keine für die einzelnen Laktationsstadien metrisch erfaßbaren Abweichungen oder Gesetzmäßigkeiten in unseren Versuchen nachgewiesen werden konnten.

b) Größte und kleinste Werte

Befund:

Laktationsstadium	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
letztes Drittel			
der Gravidität	0,4	1,08	3,95
1 — 2 Tage a. p.	0,35	0,80	1,97
6 Std. p. p.	0,03	0,17	0,46
12 Std. p. p.	0,02	0,08	0,25
1 Tag p. p.	0,03	0,08	0,25
2 Tage p. p.	0,03	0,08	0,20
4 Tage p. p.	0,04	0,09	0,25
6 Tage p. p.	0,04	0,09	0,15
12 Tage p. p.	0,05	0,10	0,16
18 Tage p. p.	0,05	0,12	0,25
18 Tage p. p.	0,03	0,14	0,47
24 Tage p. p.	0,03	0,13	0,42
24 Tage p. p.	0,04	0,13	0,19
30 Tage p. p.	0,08	0,21	0,78

Im Minimalbereich ist die Laktationsperiode charakterisiert durch ein Gleichbleiben der Verhältniswerte bis in die letzten Laktationsstadien. Lediglich am Ende der Laktation am 30. Tag p. p. erscheint ein vergrößerter Wert. Im Verhalten der maximalen Extremwerte kehrt deutlich die Verlaufsform der Mittelwerte wieder. Nach dem initialen Abfall der Werte zur Zeit der Geburt steigen diese erst im letzten Drittel der Laktationsperiode kontinuierlich bis zum Laktationsende an.

Deutung:

Stellen wir die Verlaufsform der Minimal- und Maximalwerte vergleichend einander gegenüber, so ist offensichtlich, daß der Bereich der Maximalwerte den bevorzugten Bezirk quantitativer Veränderungen darstellt. Auch aus dem den Maximalwerten analogen Verlauf der Mittelwerte ergibt sich diese Feststellung. Das ist insofern leicht verständlich, als ja die größeren Alveolen die Hauptträger der sekretorischen Aktivität darstellen. Aus dem analogen Verlauf zum Verhalten der Mittelwerte ist zu schließen, daß in den maximalen Quotienten die dort erarbeiteten charakteristischen Verhaltensweisen von Epithelhöhe und Alveolenweite Ausdruck gefunden haben. — Die besondere Verlaufsform der Minimalwerte, die nicht mit derjenigen der minimalen Alveolenweite übereinstimmt, verlangt eine eigene Erklärung. Mathematisch ist das fast über sämtliche Laktationsstadien Gleichbleiben des Quotienten nur durch eine für Epithelhöhe und Alveolenweite gleichgroße Veränderung möglich. In Anbetracht der geringen funktionellen Aktivität der kleinen Alveolen und des mit der Kleinheit gegebenen geringeren Raums für morphologische Ver-

änderungen ist ein für Epithelhöhe und Alveolenweite gleich großer Veränderungswert als die Ursache der Verlaufsform der Minimalquotienten anzusehen. Erst am Ende der Laktation wird die Veränderungsgröße der Alveolenweite gegenüber derjenigen der Epithelhöhe relativ größer, was sich in dem stärkeren Anstieg des Quotienten des letzten Laktationsstadiums ausdrückt. Diese gleichsinnigen und gleichgroßen Veränderungen bestehen in der Verminderung von Alveolenweite und Epithelhöhe, die als eine Erscheinung der Rückbildung zu deuten ist. Erst am Ende der Laktation überwiegt die Verkleinerungsrate der Alveolenweite diejenige der Epithelhöhe. In noch späteren Rückbildungsstadien übertrifft schließlich die Epithelhöhe sogar die Weite des restlichen Alveolenlumens, so daß diese Verhältnisse einer Milchdrüse in der Gravidität ähneln.

c) Standardabweichung der Einzelquotienten

Befund:

Laktationsstadium	Standardabweichung der Einzelmessungen
letztes Drittel der Gravidität	$\pm 0,55$
1 — 2 Tage a. p.	$\pm 0,32$
6 Std. p. p.	$\pm 0,09$
12 Std. p. p.	$\pm 0,05$
1 Tag p. p.	$\pm 0,04$
2 Tage p. p.	$\pm 0,04$
4 Tage p. p.	$\pm 0,05$
6 Tage p. p.	$\pm 0,04$
12 Tage p. p.	$\pm 0,04$
18 Tage p. p.	$\pm 0,05$
18 Tage p. p.	$\pm 0,09$
24 Tage p. p.	$\pm 0,06$
24 Tage p. p.	$\pm 0,06$
30 Tage p. p.	$\pm 0,14$

Nach dem steilen Abfall zur Zeit der Geburt in Form eines „hiatus perinatalis“ bewegen sich die Streuungswerte in den ersten zwei Dritteln der Laktation auf annähernd gleichbleibender Ebene. Erst im letzten Drittel, etwa um den 18. Tag p. p., macht sich ein Ansteigen der Werte bemerkbar, das am Ende der Laktation seinen Höhepunkt erreicht.

Deutung:

Dem ersten Zeitabschnitt, der die letzte Phase der Gravidität, den partus und den 1. Tag p. p. umfaßt und durch eine rasche Abnahme der Streuungsgröße der Quotienten gekennzeichnet ist, steht ein ebenso steiler Anstieg der Streuung der Alveolenweite gegenüber. Mathematisch ist die Verminderung der Streuung der Verhältnisswerte bei zunehmender Streuung der Alveolenweite nur durch Gleichbleiben oder Verkleinerung der Streuung der Epithelhöhe zu erklären. Von der Funktion her ist eine Verkleinerung der Streuung der Epithelhöhe anzunehmen, da in diesen Stadien die sekretorische Aktivität dem Höhepunkt am 1. — 2. Tag p. p. zustrebt, was sich morphologisch in zunehmender Erhöhung des Epithels ausdrückt. Dieses am 1. Tag p. p. erreichte Minimum der Streuungsgröße wird über die ersten zwei Drittel der Laktation fast unverändert beibehalten. Da auch die Streuung der Alveolenweite allein trotz einer schwach ausgeprägten Tendenz zur Abnahme der Werte bis etwa 18 Tage p. p. als gleichbleibend aufzufassen ist, ergibt sich daraus, daß die unverändert geringe Streuung der Epithelhöhe über die Laktationsstadien hin und damit auch die Epithelhöhe selbst beibehalten wird. Die Streuungsvergrößerung der Quo-

tienten des letzten Drittels geht ausschließlich auf die Verminderung der Streuungsgröße der Alveolenweite zurück. Für eine konstante Streuungsgröße der Epithelhöhe spricht auch der relativ langsame Anstieg des Streuungswertes.

Zusammenfassung

Die Verlaufsform der Verhältniswerte von Epithelhöhe und Alveolenweite wird durch die Wandlungen der Alveolenweite in den einzelnen Laktationsstadien entscheidend bestimmt. Eigentümlichkeiten im Verhalten der Quotienten, die nicht aus der Alveolenweite abzuleiten sind, zeigen die Eigenständigkeit der Epithelveränderungen. Auf diese Weise ergibt die genaue Analyse der Quotienten eine *Abnahme der mittleren Epithelhöhe in den späteren Laktationsstadien*. Die Untersuchung des Streuungsverhaltens der Quotienten ergänzt dieses Ergebnis mit der Feststellung, daß die Verminderung sich nicht mit einer zunehmenden Unterschiedlichkeit des abgeflachten Epithels kombiniert, sondern *der Grad der Epithelerniedrigung überall gleich ist*. Die minimalen Quotienten zeigen die geringen Epithel- und Alveolenveränderungen im Bereich der kleinen Alveolen, die maximalen Quotienten spiegeln die ausgeprägten Wandlungen wider, denen Epithel und Alveolen in den größeren Alveolenbezirken ausgesetzt sind.

4. Interstitium im Zentrum

a) Mittelwerte der Breite des Interstitiums

Befund:

Laktationsstadium	Mittelwert in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der Mittelwerte zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahrscheinlichkeit P in % der Prüfung d. Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
letztes Drittel der Gravidität	2,01	$\pm 0,15$		
1 — 2 Tage a. p.	2,20	$\pm 0,11$	0,19	31,0
6 Std. p. p.	2,34	$\pm 0,13$	0,14	42,0
12 Std. p. p.	1,23	$\pm 0,10$	1,11	0,0
1 Tag p. p.	1,17	$\pm 0,10$	0,06	64,0
2 Tage p. p.	1,33	$\pm 0,11$	0,16	32,0
4 Tage p. p.	2,04	$\pm 0,17$	0,71	0,1
6 Tage p. p.	1,70	$\pm 0,15$	0,34	14,9
12 Tage p. p.	1,71	$\pm 0,20$	0,01	99,0
18 Tage p. p.	1,67	$\pm 0,13$	0,04	88,0
18 Tage p. p.	1,92	$\pm 0,15$	0,25	20,0
24 Tage p. p.	2,14	$\pm 0,16$	0,22	33,4
24 Tage p. p.	2,97	$\pm 0,15$	0,83	0,0
30 Tage p. p.	3,84	$\pm 0,19$	0,87	0,0

Sämtliche Mittelwerte lassen eine Ordnung erkennen, die durch einen raschen Abfall der Werte in den der Geburt folgenden Stunden bis zum Minimum am 1. Tag p. p. charakterisiert ist, der durch einen dann einsetzenden, langsamen, stetigen Anstieg bis zum Ende der Laktation gefolgt wird.

Mit Ausnahme des Stadiums 12 Std. p. p. und der beiden letzten Laktationsstadien sind die übrigen Stadien nicht signifikant voneinander verschieden. Die Signifikanz des Stadiums 4 Tage p. p. muß nach dem ganzen Zusammenhang als individuelle Variation verstanden werden (Abb. 3).

Normale Laktation
Breite des Interstitiums in Zentrum
und Peripherie (Mittelwerte)

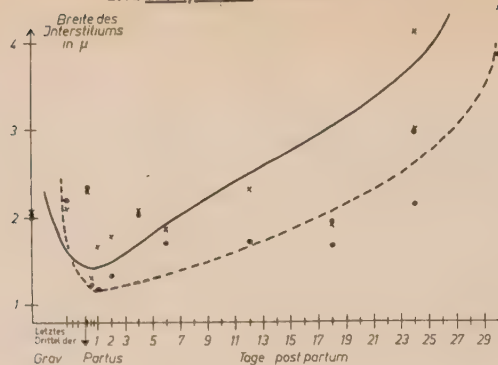


Abb. 3

Deutung:

Die fehlende Signifikanz der meisten Stadien kann mit Rücksicht auf die minimalen Ausmaße der ablaufenden quantitativen Veränderungen am Stroma nicht überraschen. Charakteristisch sind allerdings die Zeitpunkte, zu denen sich die wenigen signifikanten Werte finden. Die perinatalen und die letzten Laktationsstadien weisen besonders umfangreiche quantitativ-morphologische Vorgänge auf, die im Zusammenhang mit der Entfaltung der Drüse unter dem Reiz der Hormone und der Laktation stehen. Allerdings haben wir auch in der geburtsnahen Zeit ganz überwiegend mit funktionell-mechanischen Wandlungen im Interstitium zu rechnen, während am Ende der Laktation bereits echte Wachstumsveränderungen des Interstitiums einsetzen.

Das Verständnis der Verlaufsform unserer Werte über sämtliche Laktationsstadien erschließt sich am Vergleich mit dem Verhalten der Alveolenweite. Die Breite des Interstitiums steht in umgekehrtem Verhältnis zur Alveolenweite. Es besteht zwischen beiden morphologischen Größen eine *feste Beziehung* derart, daß jede Zunahme der Alveolenweite zu einer Verschmälerung des interstitiellen Bindegewebes führt und umgekehrt jede Abnahme zu einer Verbreiterung. Die Alveolenweite und ihre Schwankungen sind also weithin für die Breite des Interstitiums bestimmend.

b) Größter und kleinster Wert

Ergebnisse:

Laktationsstadium	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
letztes Drittel der Gravidität	0,99	2,01	3,63
1 — 2 Tage a. p.	1,35	2,20	3,43
6 Std. p. p.	0,86	2,34	3,86
12 Std. p. p.	0,63	1,23	2,84
1 Tag p. p.	0,63	1,17	3,30
2 Tage p. p.	0,46	1,33	2,87
4 Tage p. p.	0,63	2,04	4,19
6 Tage p. p.	0,59	1,70	3,47
12 Tage p. p.	0,53	1,71	4,46
18 Tage p. p.	0,69	1,67	3,28
18 Tage p. p.	0,56	1,92	5,25
24 Tage p. p.	0,89	2,14	4,16
24 Tage p. p.	1,19	2,97	4,59
30 Tage p. p.	1,78	3,84	6,07

Die Verlaufsformen der Extremwerte zeigen im Maximal- und Minimalbereich ein gleichsinniges Verhalten. Beide stimmen ferner mit dem Verlauf der Reihe der Mittelwerte überein. Von der Höhe der prä- und perinatalen Stadien sinken die Werte zum Minimum am 2. Tag p. p. ab, um von da an wieder langsam durch sämtliche Laktationsstadien bis zum Ende derselben anzusteigen. Wie die Mittelwerte erscheinen auch die Extremwerte als das genaue Negativ der Veränderungen der Alveolenweite.

Die negative Übereinstimmung mit dem Verlauf der Alveolenweite bedarf keiner weiteren Erörterung mehr. Was aber besonders hervorgehoben zu werden verdient, ist die Tatsache, daß diese typische Verlaufsform sich auch im Minimalbereich in gleicher Deutlichkeit wie im Maximalbereich ausprägt. Dieser Befund ist insofern neu, als in den bisherigen Untersuchungen die morphologischen Wandlungen ganz überwiegend im Bereich der Maximalwerte hervortraten, während der Minimalbereich meist ein uncharakteristisches, wenig bewegtes Bild bot. Diese für das Parenchym geltenden Verhältnisse sind auf das Interstitium nicht übertragbar. Dieses Verhalten könnte damit erklärt werden, daß die Bindegewebssepten vor allem funktionelle Beziehungen zu den großen Alveolen haben, welche die Träger der sekretorischen Aktivität darstellen und so auch die Breite des Zwischengewebes beeinflussen.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Befund:

Laktationsstadium	Standardabweichung der Einzelmessungen
letztes Drittel der Gravidität	$\pm 0,80$
1 — 2 Tage a. p.	$\pm 0,59$
6 Std. p. p.	$\pm 0,73$
12 Std. p. p.	$\pm 0,53$
1 Tag p. p.	$\pm 0,55$
2 Tage p. p.	$\pm 0,63$
4 Tage p. p.	$\pm 0,94$
6 Tage p. p.	$\pm 0,81$
12 Tage p. p.	$\pm 1,06$
18 Tage p. p.	$\pm 0,67$
18 Tage p. p.	$\pm 0,84$
24 Tage p. p.	$\pm 0,87$
24 Tage p. p.	$\pm 0,84$
30 Tage p. p.	$\pm 1,04$

Trotz der beträchtlichen biologischen Variation wiederholt sich auch im Streuungsverhalten die bereits an den Mittelwerten sichtbar gewordene Entwicklung. Die Streuung der Einzelmessungen sinkt von der Höhe der pränatalen Stadien zum Minimum innerhalb der ersten 24 Std. p. p. ab und nimmt dann bis zum Ende der Laktation wieder zu. Somit besteht eine zum Streuungsverhalten der Alveolenweite ziemlich genau reziproke Verlaufsform der Zwischengewebswerte.

Deutung:

Das Verständnis dieses Verhaltens erschließt sich am klarsten von der jeweils entsprechenden Alveolenweite her. Die Zunahme der Alveolenweite führt zwangsläufig zu einer Zusammenpressung der Septen, woraus bei der gegebenen Schmalheit der Septen eine größere Einheitlichkeit resultiert. Die nach Erreichen des größten Einheitlichkeitsgrades langsam zunehmende Streuungsbreite ist der allmählichen Aktivitätsminderung der Drüse und dem gleichzeitig nachlassenden Druck auf das Interstitium zuzuschreiben. Außerdem ist hierbei die in Gang kommende Bindegewebszunahme als Äußerung der Involution von Einfluß. Schon am histologischen Bild ist zu erkennen, daß die Vermehrung des Bindege-

webes, das Auftreten von Fettzellen im Bindegewebe, die Entstehung von Fettgewebsläppchen im bisher einheitlichen Parenchym zu keiner einheitlichen Verstärkung des Interstitiums führen kann.

Zusammenfassung

Sämtliche Untersuchungen am Interstitium im Drüsenzentrum erbringen das einheitliche Ergebnis, daß zwischen Parenchym und Interstitium engste Beziehungen bestehen derart, daß der Zustand des Zwischengewebes weitgehend die Wandlungen des Parenchyms im umgekehrten Sinne wiedergibt. Diese enge Verknüpfung der beiden Gewebskomponenten ist teils mechanisch-funktionell bedingt, teils besteht er in reziproken Wachstumsveränderungen.

5. Interstitium in der Peripherie

a) Mittelwerte der Breite des Interstitiums

Befund:

Laktationsstadium	Mittelwert in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der Mittelwerte zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahrscheinlichkeit P in % der Prüfung d. Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
letztes Drittel der Gravidität	2,07	$\pm 0,16$		
1 — 2 Tage a. p.	2,11	$\pm 0,14$	0,04	87,4
6 Std. p. p.	2,30	$\pm 0,14$	0,19	31,7
12 Std. p. p.	1,31	$\pm 0,10$	0,99	0,0
1 Tag p. p.	1,67	$\pm 0,15$	0,36	6,2
2 Tage p. p.	1,78	$\pm 0,14$	0,11	53,2
4 Tage p. p.	2,08	$\pm 0,16$	0,30	20,6
6 Tage p. p.	1,85	$\pm 0,18$	0,23	39,6
12 Tage p. p.	2,32	$\pm 0,25$	0,47	13,3
18 Tage p. p.	3,02	$\pm 0,15$	0,70	1,5
18 Tage p. p.	1,91	$\pm 0,13$	1,11	0,0
24 Tage p. p.	2,99	$\pm 0,22$	1,08	0,0
24 Tage p. p.	4,09	$\pm 0,26$	1,10	0,1
30 Tage p. p.	4,39	$\pm 0,00$	0,30	46,0

Die Signifikanzverteilung auf die einzelnen Laktationsstadien stimmt mit derjenigen des Zentrums überein. Der Laktationsreiz in den Stunden p. p. und die sich immer stärker durchsetzenden Rückbildungstendenzen bewirken auch in der Peripherie die Signifikanz der unmittelbar postnatalen und finalen Laktationsstadien. Mögen die dazwischen fallenden Stadien auch nicht signifikant sein, so sind die Mittelwerte nach einer Gesetzmäßigkeit geordnet, die bereits an den vorausgehenden Untersuchungen hervorgetreten ist. Auch in der Peripherie findet sich das vom Zentrum her bekannte postnatale Minimum der Stromabreite, von dem sich eine rückläufige Bewegung vollzieht, die am Laktationsende die pränatalen Stadien erheblich überschreitet. Der Vergleich mit den Mittelwerten des Zentrums zeigt nach Gleichheit der pränatalen und des unmittelbar postnatalen Stadiums die erheblich größere Zwischengewebsbreite in der Peripherie. Besonderes Augenmerk erfordert auf Grund der bereits erarbeiteten engen Verbindung die periphere Alveolenweite. Im Vergleich beider Wertreihen fällt auf, daß in der Peripherie nicht die enge Beziehung zwischen Interstitium und Alveolen besteht, die für das Drüsenzentrum offensichtlich ist.

Während die Alveolengröße der Drüsenperipherie die charakteristischen Wandlungen der Alveolengröße des Zentrums verloren hat, wiederholt das periphere Interstitium sehr aus-

geprägt die typische Verlaufsform des Interstitiums im Zentrum. Die Wandlungen des peripheren Stromas können also nicht unmittelbar aus den Veränderungen der Alveolengröße abgelesen werden (Abb. 3).

Deutung:

Zur Charakterisierung der Stellung der Drüsenperipherie bildet der Nachweis der allgemeinen Septenverbreiterung eine notwendige Ergänzung. Die Verbreiterung der peripheren Septen bestätigt das früher erarbeitete Bild. Andererseits zeigt jedoch die weitgehende Übereinstimmung der Verlaufsform der Werte mit derjenigen des Drüsenzentrums, daß auch in der Peripherie die gleichen Gesetzmäßigkeiten wirksam sind, was durch das Verhalten der Alveolengröße etwas in den Hintergrund gedrängt wird. Die Diskrepanz der Verlaufsform von Interstitium und Alveolengröße ist geeignet, das morphologische und damit auch das funktionelle Bild der Drüsenperipherie zu präzisieren. Der obige Befund ist ohne die Ausnahme einer gewissen Eigenständigkeit des Interstitiums in der Drüsenperipherie nicht erklärbar. Das Stroma stellt in der Peripherie keineswegs ein einfaches Negativ der Alveolengröße dar, wie dies für das Zentrum weitgehend gelten kann.

b) Größte und kleinste Werte

Ergebnisse:

Laktationsstadium	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
letztes Drittel der Gravidität	0,72	2,07	4,85
1 — 2 Tage a. p.	1,07	2,11	4,09
6 Std. p. p.	0,92	2,30	3,56
12 Std. p. p.	0,52	1,31	2,57
1 Tag p. p.	0,33	1,67	3,20
2 Tage p. p.	0,63	1,78	3,73
4 Tage p. p.	0,79	2,08	4,82
6 Tage p. p.	0,79	1,85	5,21
12 Tage p. p.	0,79	2,32	5,91
18 Tage p. p.	1,58	3,02	4,95
18 Tage p. p.	1,02	1,91	4,19
24 Tage p. p.	0,86	2,99	5,58
24 Tage p. p.	1,65	4,09	8,12
30 Tage p. p.	1,49	4,39	8,91

Die Veränderungen der kleinsten und größten Extremwerte wiederholen die Verlaufsform der Durchschnittswerte. Der steilen Abnahme der Werte bis zum Minimum am 1. Tag p. p. folgt die stetige, langsame Zunahme der Stromabreite bis zum Laktationsende. Somit kehrt auch in der Peripherie die vom Verhalten der alveolären Extremwerte abweichende Form der Septumveränderungen wieder. Die Extremwerte sind gegenüber denen des Zentrums erhöht, die Maximalwerte etwas stärker als die Minimalwerte.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Laktationsstadium	Standardabweichung der Einzelmessungen
letztes Drittel der Gravidität	$\pm 0,90$
1 — 2 Tage a. p.	$\pm 0,74$
6 Std. p. p.	$\pm 0,76$
12 Std. p. p.	$\pm 0,53$
1 Tag p. p.	$\pm 0,81$
2 Tage p. p.	$\pm 0,76$
4 Tage p. p.	$\pm 1,07$
6 Tage p. p.	$\pm 1,00$
12 Tage p. p.	$\pm 1,36$
18 Tage p. p.	$\pm 0,84$
18 Tage p. p.	$\pm 0,71$
24 Tage p. p.	$\pm 1,19$
24 Tage p. p.	$\pm 1,45$
30 Tage p. p.	$\pm 1,63$

Die Standardabweichung der Einzelmessungen in der Peripherie verläuft der im Zentrum analog. Der gleichbleibenden Streuung der graviden und perinatalen Stadien folgt die starke Abnahme der Streuung bis zum Minimum 12 Stunden p. p., von dem aus ein allmähliches Ansteigen der Werte einsetzt, deren Größe in den Endstadien weit über derjenigen der pränatalen Phase liegt. Allerdings herrscht eine starke Unterschiedlichkeit der Werte vor, die nach den ganzen Zusammenhängen als individuelle Variation aufzufassen ist. — Der Vergleich mit den Werten der Standardabweichung im Drüsenzentrum macht die beträchtliche Zunahme der Streuungsbreite deutlich.

Besonders charakteristisch für den Einfluß der Funktion ist die Tatsache, daß in den prä- und unmittelbar perinatalen Stadien, in denen die funktionelle Beanspruchung noch fehlt oder eben gerade einsetzt, die Streuungswerte für Zentrum und Peripherie übereinstimmen. Anschließend setzt die für Zentrum und Peripherie eigenständige Entwicklung ein, die in dem quantitativen Unterschied der Funktion ihre Ursache hat. Die geringere sekretorische Aktivität des peripheren Parenchyms bedingt eine größere Inhomogenität der Stromabreite.

Zusammenfassung

In der Drüsenperipherie wiederholen sich die schon im Zentrum herrschenden Entwicklungslinien des Interstitiums. Es ist eine allgemeine Zunahme der Bindegewebsmaße gegenüber dem Drüsenzentrum zu verzeichnen. Die enge Abhängigkeit der Septenbreite von der Alveolengröße ist in der Peripherie aufgelockert und läßt eine größere Eigenständigkeit der Bindegewebsveränderungen erkennen.

II. Physiologische Rückbildung der Milchdrüse

Die Involution der laktierenden Milchdrüse findet auch gegenwärtig noch starkes klinisches und theoretisches Interesse, da der Umbau der Mamma von einem hochaktiven Organ in eine ruhende Drüse im Zustand der Rückbildung noch immer viele Fragen aufwirft.

Nach den bisherigen Beobachtungen ist die Involution der laktierenden Mamma ein kontinuierlicher Vorgang, der unter physiologischen Bedingungen vor allem vom Sekretbedarf für die Jungtiere gesteuert wird. So ist verständlich, daß sich die Entfaltung des Drüsenparenchyms auf diesen Bedarf einstellt. Andererseits können, zum Beispiel bei einer kleinen Zahl säugender Jungtiere, auch während der Laktation Drüsenfelder gefunden werden, die an der Sekretbildung nur in geringem Maße teilnehmen, funktionslos werden und schließlich der Atrophie, d. h. der Involution anheimfallen.

Um eine breitere Beurteilungsbasis zu gewinnen, erwies es sich als zweckmäßig, die Rückbildungserscheinungen an der vollentwickelten, jedoch nicht besaugten und an der im ersten Drittel der Laktation stehenden, besaugten Drüse zu verfolgen.

1. Alveolenweite im Zentrum

a) Mittelwerte der Alveolenweite

Befund:

Rückbildungs- stadium		Durchschnittl. Alveolenweite in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Alveolenweite zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahr- scheinlichkeit P in % der Prü- fung d. Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
1. nichtsäugende Tiere					
2 Tage	p. p.	35,57	$\pm 4,73$		
9 Tage	p. p.	17,32	$\pm 1,73$	18,25	0,0
14 Tage	p. p.	12,79	$\pm 1,30$	4,53	3,7
17 Tage	p. p.	8,27	$\pm 0,74$	4,52	0,3
2. säugende Tiere					
6 Tage nach d. Absetzen =					
10 Tage	p. p.	13,18	$\pm 1,56$		
				5,30	0,1
14 Tage nach d. Absetzen =					
18 Tage	p. p.	7,88	$\pm 0,58$		

P ist für sämtliche Stadien < 1 bzw. 5%. Somit sind sämtliche Rückbildungsstadien sicher bzw. wahrscheinlich signifikant voneinander verschieden. Sowohl bei den nichtsäugenden als auch bei den säugenden Tieren findet sich eine sehr beträchtliche Abnahme der mittleren Alveolenweite von Stadium zu Stadium. Bei der Gegenüberstellung dieser Werte mit denen der normal laktierenden Drüse ergibt sich, daß die Alveolenweite sämtlicher Rückbildungsstadien weit unter den Werten der normalen Laktation liegt (Abb. 4).

Physiologische Rückbildung
Alveolenweite in Zentrum und Peripherie

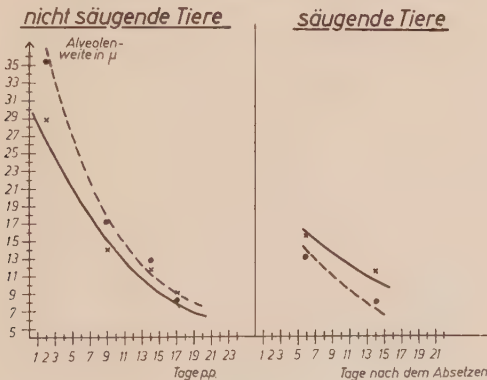


Abb. 4

Deutung:

Beachtung verdient vor allem der große Betrag, um den sich von Stadium zu Stadium die Alveolenweite vermindert. Dabei lassen sich zwei verschiedene Phasen im Ablauf der Alveolenverkleinerung abgrenzen. In der ersten Hälfte der Rückbildungszeit der nicht besaugten Drüse beträgt die Verkleinerungsrate des Alveolenlumens etwa das Doppelte der Verkleinerungsrate in der zweiten Hälfte dieser Zeit. Setzen wir an den säugenden Tieren die Zeitdifferenz zur Wertdifferenz in Beziehung, so bestätigt sich die auch an den nicht säugenden Tieren gemachte Beobachtung, daß mit dem zeitlichen Fortschreiten der Involution der Verkleinerungsgrad der Alveolenweite abnimmt. Auch die unterschiedliche Rückbildungsintensität zwischen der nicht besaugten und besaugten Drüse muß besonders betont werden. Bei den 4 Tage säugenden Tieren findet sich 6 Tage nach dem Absetzen (= 10 Tage p. p.) eine erheblich geringere Alveolenweite als zur ungefähr gleichen Zeit bei den nicht säugenden Tieren, welche diesen geringeren Wert erst 14 Tage p. p. erreichen. 14 Tage nach dem Absetzen (= 18 Tage p. p.) jedoch entspricht die Alveolenweite der säugenden Tiere derjenigen der nicht säugenden Tiere zur gleichen Zeit. Die Involution ist also dadurch gekennzeichnet, daß sie mit großer Intensität beginnt und in immer kleineren Schritten langsam in den Zustand der ruhenden Milchdrüse übergeht. Die maßgebenden Beschreibungen der Rückbildungsvorgänge nach abrupter Beendigung der Laktation (DABELOW 1957, KON und COWIE 1961) kennen als primäre Reaktion auf das Sistieren der Entleerung eine stauungsartige Ausweitung der Alveolen. Diese wird durch eine fehlende Entleerung der Mamma und durch eine noch fortdauernde Sekretion von Milch hervorgerufen. Der Auftreibung der Alveolen folgt der Kollaps, der die Rückbildungsvorgänge einleitet.

b) Größte und kleinste Werte

Befund:

Rückbildungsstadium		kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
<i>1. nicht säugende Tiere</i>				
2 Tage	p. p.	22,32	35,57	61,20
9 Tage	p. p.	8,91	17,32	25,02
14 Tage	p. p.	8,19	12,79	20,07
17 Tage	p. p.	4,50	8,27	10,98
<i>2. säugende Tiere</i>				
6 Tage nach				
d. Absetzen =				
10 Tage	p. p.	5,85	13,18	21,60
14 Tage nach				
d. Absetzen =				
18 Tage	p. p.	5,22	7,88	11,34

Im Verhalten der Extremwerte kehrt die kontinuierliche Abnahme der Alveolenweite in sämtlichen Rückbildungsstadien wieder. Auch die oben dargestellten Phasen in der Rückbildungsschnelligkeit und die charakteristischen Unterschiede im Rückbildungsverlauf bei nicht säugenden und säugenden Tieren sind zu erkennen. Diese Befunde bestätigen die bereits am Mittelwert gemachten Feststellungen und zeigen, daß auch die Extremwerte der Entwicklung unterliegen, welche die Mittelwerte bestimmen. — Der Vergleich der Werte mit den Extremwerten der normalen Laktation zeigt den Minimalwert des ersten Rückbildungsstadiums bei den nicht säugenden Tieren deutlich über den analogen Werten der normalen Laktation liegend. Die Werte der folgenden Rückbildungsstadien bei säu-

genden und nicht säugenden Tieren schließen sich an die Werte der normalen Laktation kontinuierlich an. Die maximale Alveolengröße bleibt so weit unter den maximalen Werten der normalen Laktation, daß sie noch hinter die Werte der Spätgravidität zurückfällt. Diese Verhältnisse haben für säugende und nicht säugende Tiere in gleicher Weise Geltung.

Deutung:

Gerade der letzte Befund erfordert eine eingehendere Erörterung. Die Rückbildungsintensität im Minimalbereich ist verglichen mit derjenigen im Maximalbereich nur gering, wie besonders am Wert des ersten Rückbildungsstadiums deutlich wird. Der über die Minimalwerte der normalen Laktation erhöhte Minimalwert dieses Rückbildungsstadiums weist auf das Vorliegen einer initialen Stauung hin. Als Voraussetzung, auf der diese markanten Unterschiede überhaupt erst möglich werden, ist die Verschiedenheit der Laktationsbeendigung anzusehen. Bei den Veränderungen der normalen Laktation handelt es sich um die allmähliche Abnahme mit schließlichem Erlöschen, während bei den jetzt zur Erörterung stehenden Befunden ein gewaltsamer Eingriff in die Funktion durch plötzliche Beendigung der Laktation vorliegt. Darauf weist schon die initiale Stauung in den Alveolen hin. Diese unphysiologischen Bedingungen liefern den Schlüssel zum Verständnis für die besondere Verlaufsform der Extremwerte. Die initiale Milchstauung muß in den größeren Alveolen stärkere Stauungserscheinungen hervorrufen als in den kleineren, da die Sekretion dort stärker ist. Umgekehrt ist vorstellbar, daß die intensivere Stauung des nicht mehr abtransportierbaren Sekrets eine raschere und stärkere Schädigung des sezernierenden Epithels hervorruft und so seine Auflösung und die Rückbildung der Alveolen beschleunigt. DABELOW (1957) vertritt die allgemein anerkannte Meinung, daß die anfängliche Stauung in den Alveolen eine Abdrosselung der zuführenden Arteriolen und Kapillaren bewirkt, wodurch das Parenchym in den Zustand eines Nähr- und Sauerstoffmangels gerät und die Rückbildung eingeleitet werden soll. Die Minimalwerte und ihre verzögerte Abnahme finden aus dem Fehlen oder dem nur geringen Einfluß der im Maximalbereich die beschleunigte Involution herbeiführenden Faktoren ihre Erklärung. Auch an den kleinen Alveolen hat der unphysiologische Abbruch der Laktation eine Stauung geringen Ausmaßes zur Folge. Die sekretgefüllten kleineren Alveolen bleiben über längere Zeit erhalten, verkleinern sich allmählich mit dem Grad der Sekretresorption und gehen schließlich in eine Inaktivitätsinvolution des sekretorischen Epithels über.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Rückbildungs- stadium		Standardabweichung der Einzelmessungen
<i>1. nicht säugende Tiere</i>		
2 Tage	p. p.	± 14,96
9 Tage	p. p.	± 5,46
14 Tage	p. p.	± 4,10
17 Tage	p. p.	± 2,35
<i>2. säugende Tiere</i>		
6 Tage nach d. Absetzen =		
10 Tage	p. p.	± 4,93
14 Tage nach d. Absetzen =		
18 Tage	p. p.	± 1,82

Die Streuung der Einzelmessungen folgt bis in Einzelheiten den bisher erarbeiteten Gesetzmäßigkeiten. Allerdings kehrt die bei nicht säugenden und säugenden Tieren unterschiedliche Schnelligkeit der Alveolenverkleinerung in der Streuungsbreite der Alveolen nicht wieder. Es herrscht vielmehr ein einheitlicher Streuungsverlauf vor. Sämtliche Werte setzen die Streuungsentwicklung der normalen Laktation kontinuierlich fort.

Über die Verkleinerung der Streuung während der Involution gibt ein Blick auf den Verlauf der größten und kleinsten Werte Auskunft, wonach sich die Minimalwerte erheblich langsamer vermindern als die Maximalwerte. In graphischer Darstellung bilden die Minimalwerte eine steiler verlaufende Gerade als die Maximalwerte. Beide Verlaufsformen nähern sich immer mehr einander, womit auch die von beiden eingeschlossenen Streuungsbereiche zunehmend kleiner werden.

d) Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche und Größe der Streuungsbereiche (Tabellen)

Ergebnisse:

Die Werte liegen im ganzen gleichmäßig verteilt in den Bereichen $\bar{x}$ bis $(\bar{x} \pm \sigma)$ bei leichtem Übergewicht von $\bar{x}$ bis $(\bar{x} + \sigma)$.

Ihre Bedeutung gewinnen diese Ergebnisse durch einen Vergleich mit der normalen Laktation. In der symmetrischen Verteilung der Alveolen auf die Streuungsbereiche haben wir ein normales Erscheinungsbild vor uns. Demgegenüber stellt die charakteristische Verteilung und Kumulation der Werte im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ während der Laktation die morphologische Antwort der Drüse auf die funktionelle Beanspruchung dar. Der Übergang des während der Laktation herrschenden Verteilungsmodus in den der Rückbildung wird in der Verteilung der Einzelmessungen kurze Zeit nach Beginn der physiologischen Rückbildung faßbar. So weisen die Werte des ersten Rückbildungsstadiums p. p. noch den für die Laktation typischen Verteilungsmodus mit Kumulation der Werte im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ auf, ehe sich im folgenden Stadium die für die Rückbildung charakteristische Verteilung durchsetzt.

Physiologische Rückbildung

Alveolenweite im Zentrum

Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche

Rückbildungsstadium	$\bar{x}$ bis $(\bar{x} + \sigma)$	$\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$	$(\bar{x} + \sigma)$ bis $(\bar{x} + 2 \sigma)$	$(\bar{x} - \sigma)$ bis $(\bar{x} - 2 \sigma)$	$(\bar{x} + 2 \sigma)$ bis $(\bar{x} + 3 \sigma)$	$(\bar{x} - 2 \sigma)$ bis $(\bar{x} - 3 \sigma)$
---------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	--	--	--	--

1. nicht säugende Tiere

2 Tage	p. p.	1	7	2	—	—
9 Tage	p. p.	5	2	1	2	—
14 Tage	p. p.	3	4	1	2	—
17 Tage	p. p.	3	2	2	3	—

2. säugende Tiere

6 Tage nach d. Absetzen =						
10 Tage	p. p.	4	3	1	2	—
14 Tage nach d. Absetzen =						
18 Tage	p. p.	5	2	1	2	—

Physiologische Rückbildung
Alveolenweite im Zentrum
Streuungsbereiche der Einzelmessungen

Rückbildungsstadium	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2 \sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2 \sigma$)	($\bar{x} + 2 \sigma$) bis ($\bar{x} + 3 \sigma$)	($\bar{x} - 2 \sigma$) bis ($\bar{x} - 3 \sigma$)
<i>1. nicht säugende Tiere</i>						
2 Tage p. p.	35,57— 50,52	7,21— 35,57	50,52— 65,48	6,66— 7,21	65,48— 80,44	0—6,66
9 Tage p. p.	17,32— 22,78	11,86— 17,32	22,78— 28,23	6,40— 11,86	28,23— 33,69	0,94— 6,40
14 Tage p. p.	12,79— 16,08	8,69— 12,79	16,08— 20,99	4,58— 8,69	20,99— 25,10	0,48— 4,58
17 Tage p. p.	8,27— 10,72	6,82— 8,27	10,72— 12,98	4,46— 6,82	12,98— 15,33	2,11— 4,46
<i>2. säugende Tiere</i>						
6 Tage nach d. Absetzen =	13,18—	8,24—	18,11—	3,31—	23,04—	0—3,31
10 Tage p. p.	18,11	13,18	23,04	8,24	27,98	
14 Tage nach d. Absetzen =	7,88—	6,06—	9,69—	4,24—	11,51—	2,42—
18 Tage p. p.	9,69	7,88	11,51	6,06	13,13	4,24

Zusammenfassung

Die Verkleinerung der Alveolenweite bei zunehmender Vereinheitlichung vollzieht sich kontinuierlich mit fortschreitender Rückbildung. Die Verkleinerungsrate der Alveolendurchmesser ist im Anfang der Rückbildung groß und wird im weiteren Verlauf immer kleiner. Es bestehen Unterschiede in der Rückbildungsintensität zwischen säugenden und nicht säugenden Tieren. Der initialen Stauung nach Abbruch der Laktation folgt ein Kollaps der Alveolen, der rasch in die Rückbildung hinüberführt. Dieser Rückbildungsverlauf ist jedoch überwiegend im Bereich größerer Alveolen ausgeprägt. Die kleineren Alveolen behalten die stauungsbedingte Ausweitung länger und bilden sich auch langsamer zurück, so daß ihre Größe nur wenig unter den vergleichbaren Werten der Laktation liegt. Es besteht ein deutlicher Unterschied zwischen der Rückbildung als Folge allmählich versiegender Sekretion und der durch gewaltsamen Abbruch der Laktation ausgelösten Involution.

2. Alveolenweite in der Peripherie

a) Mittelwerte der Alveolenweite

Ergebnisse:

Rückbildungsstadium	Durchschnittl. Alveolenweite in μ	Standardabweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Alveolenweite zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumwahrscheinlichkeit P in % der Prüfung d. Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
---------------------	---------------------------------------	------------------------------------	---	--

1. nicht säugende Tiere

2 Tage	p. p.	28,88	$\pm 2,51$	14,70	0,0
9 Tage	p. p.	14,18	$\pm 1,23$	2,45	26,1
14 Tage	p. p.	11,73	$\pm 1,76$	2,58	27,4
17 Tage	p. p.	9,15	$\pm 1,53$		

2. säugende Tiere

6 Tage nach d. Absetzen =					
10 Tage	p. p.	15,53	$\pm 2,27$		
14 Tage nach d. Absetzen =				4,22	11,8
18 Tage	p. p.	11,31	$\pm 1,45$		

Die bereits im Zentrum beobachtete kontinuierliche Abnahme der Alveolenweite wiederholt sich auch in der Peripherie sowohl an den säugenden als auch an den nicht säugenden Tieren. Wie jedoch das Fehlen der Signifikanz ($P > 5\%$) der einzelnen Rückbildungsstadien und die Differenz der Werte untereinander lehren, ist das Ausmaß der einzelnen Rückbildungsschritte beträchtlich vermindert. Mit Ausnahme einiger Abweichungen ergibt sich im ganzen dasselbe Verlaufsbild wie im Drüsenzentrum. Allerdings findet sich im Gegensatz hierzu beim Vergleich der säugenden und nicht säugenden Tiere eine völlige Übereinstimmung der Werte gleicher Rückbildungsstadien sowie eine strenge Parallelität und Gleichheit der Intensität im Rückbildungsverlauf. — Die Werte der Rückbildungsstadien liegen ausnahmslos unter den Werten der normalen Laktation und setzen deren Entwicklungstendenz fort (Abb. 4).

b) Größte und kleinste Werte

Ergebnisse:

Rückbildungsstadium	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
---------------------	----------------	------------	--------------

1. nicht säugende Tiere

2 Tage	p. p.	18,72	28,88	46,80
9 Tage	p. p.	8,73	14,18	25,47
14 Tage	p. p.	6,57	11,73	19,89
17 Tage	p. p.	4,32	9,15	17,73

2. säugende Tiere

6 Tage nach d. Absetzen =				
10 Tage	p. p.	7,38	15,53	28,17
14 Tage nach d. Absetzen =				
18 Tage	p. p.	6,66	11,31	23,13

Die Rückbildungstendenz ist in dem kontinuierlichen Absinken der Maximal- und Minimalwerte in der bekannten abnehmenden Intensität ausgeprägt. Säugende und nicht säu-

gende Tiere zeigen im wesentlichen in den einzelnen Stadien den gleichen Rückbildungsgrad. Im Vergleich mit den analogen Werten des Drüsenzentrums ist sichtbar, daß sich für die Verhältnisse der Peripherie ein Unterschied zwischen säugenden und nicht säugenden Tieren entwickelt hat. Für die nicht säugenden Tiere besteht der Befund, daß bei geringeren Ausgangswerten am Anfang der Rückbildungsentwicklung im Minimalbereich nur derselbe Rückbildungsgrad wie im Zentrum erreicht wird, während im Maximalbereich die Rückbildungswerte sogar hinter denen des Zentrums zurückbleiben. Es ist also in der Peripherie eine Verlangsamung der Rückbildungsentwicklung eingetreten, die im Maximalbereich etwas stärker ausgebildet ist. — Bei den säugenden Tieren ist diese Tendenz noch stärker entwickelt. Hier erstreckt sich die Verzögerung der Rückbildung gegenüber dem Zentrum in gleicher Stärke auf den Minimal- und Maximalbereich. Die minimalen Alveolengrößen liegen über denen des Zentrums. Gemessen an den Extremwerten der Peripherie während der normalen Laktation folgen die Extremwerte der bereits beim Drüsenzentrum ausführlich erörterten Entwicklung.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Befund:

Rückbildungs- stadium		Standardabweichung der Einzelmessungen
<i>1. nicht säugende Tiere</i>		
2 Tage	p. p.	$\pm 7,92$
9 Tage	p. p.	$\pm 5,58$
14 Tage	p. p.	$\pm 3,90$
17 Tage	p. p.	$\pm 4,84$
<i>2. säugende Tiere</i>		
6 Tage nach d. Absetzen =		
10 Tage	p. p.	$\pm 7,18$
14 Tage nach d. Absetzen =		
18 Tage	p. p.	$\pm 4,60$

Das Verlaufsbild der Streuung wird von der fortschreitenden Abnahme der Werte bestimmt, die für säugende und nicht säugende Tiere annähernd dieselbe Größe zeigt. Die größere Unregelmäßigkeit in der Aufeinanderfolge der Werte ist für die Peripherie nicht überraschend. Beim Vergleich mit den Streuungswerten des Drüsenzentrums fällt die viel geringere Streuungsgröße auf. Es liegt ein kleinerer Anfangswert und ein größerer Endwert in der Peripherie vor. — Gemessen an den Streuungswerten der physiologischen Laktation ergeben die Werte in der Rückbildungsperiode eine starke Verminderung der Streuungsgröße gegenüber der Laktation.

Deutung:

Die gegenüber dem Zentrum verringerte Streuung zu Beginn der Involution ist nach den früheren Untersuchungen zu erwarten. Der höhere Streuungswert und die darin ausgedrückte geringere Rückbildungsintensität im letzten Stadium wird aus der funktionellen Stellung der Peripherie verständlich, in der eine durch Inaktivität bestimmte Form der Rückbildung vorherrschend wird, die langsamer als im Zentrum der Drüse abläuft. — Der Befund, daß die Streuungsgrößen der Involution gegenüber der Laktation erheblich abgenommen haben, zeigt, daß die in den späteren Stadien der Laktation bereits sichtbare Uniformierung der Alveolengröße weiter fortschreitet.

d) Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche und Größe der Streuungsgrößen (Tabellen).

Ergebnisse:

Für beide Tiergruppen ist eine einigermaßen gleichmäßige Verteilung auf die Streuungsbereiche anzunehmen. Die asymmetrische Verteilung in den späteren Stadien der nicht säu-

genden Tiere muß dem ganzen Zusammenhang nach, vor allem auf Grund des Vergleichs mit den entsprechenden Stadien der säugenden Tiere als individuelle Variation und Zufallsbefund angesehen werden, dem keine eigenständige Bedeutung zukommt. Es besteht unter dieser Voraussetzung weitgehend Übereinstimmung mit dem Drüsenzentrum und somit der charakteristische Unterschied gegenüber der in Zentrum und Peripherie der normalen Laktation vorhandenen negativen Schiefe.

Physiologische Rückbildung
Alveolenweite in der Peripherie
Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche

Rückbildungsstadium		$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2\sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2\sigma$)	($\bar{x} + 2\sigma$) bis ($\bar{x} + 3\sigma$)	($\bar{x} - 2\sigma$) bis ($\bar{x} - 3\sigma$)
<i>1. nicht säugende Tiere</i>							
2 Tage	p. p.	4	4	—	1	1	—
9 Tage	p. p.	3	4	2	1	—	—
14 Tage	p. p.	1	8	—	—	1	—
17 Tage	p. p.	—	7	3	—	—	—
<i>2. säugende Tiere</i>							
6 Tage nach d. Absetzen =							
10 Tage	p. p.	4	3	1	2	—	—
14 Tage nach d. Absetzen =							
18 Tage	p. p.	3	5	—	1	1	—

Physiologische Rückbildung
Alveolenweite in der Peripherie
Streuungsbereiche der Einzelmessungen

Rückbildungsstadium		$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2\sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2\sigma$)	($\bar{x} + 2\sigma$) bis ($\bar{x} + 3\sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 3\sigma$)
<i>1. nicht säugende Tiere</i>							
2 Tage	p. p.	28,88— 36,80	20,96— 28,88	36,80— 44,73	13,04— 20,96	44,73— 52,65	5,11— 13,04
9 Tage	p. p.	14,18— 18,08	10,29— 14,18	18,08— 21,98	6,39— 10,29	21,98— 25,88	2,49— 6,39
14 Tage	p. p.	11,73— 17,31	6,16— 11,73	17,31— 22,98	0,58— 6,16	22,98— 28,47	0—0,58
17 Tage	p. p.	9,15— 14,00	4,31— 9,15	14,00— 18,84	0—4,31	18,84— 23,68	—
<i>2. säugende Tiere</i>							
6 Tage nach d. Absetzen =							
10 Tage	p. p.	15,53—	8,36—	23,61—	1,18—	30,79—	0—1,18
14 Tage nach d. Absetzen =							
18 Tage	p. p.	11,31—	6,72—	15,91—	2,12—	20,51—	0—2,12
		15,91	11,31	20,51	6,72	25,10	

In einigen Besonderheiten manifestiert sich jedoch die Eigenständigkeit der Peripherie auch im Involutionsverlauf. Während im Zentrum die Meßwerte nur auf die Bereiche $\bar{x}$ bis $(\bar{x} \pm \sigma)$ und $(\bar{x} \pm \sigma)$ bis $(\bar{x} \pm 2 \sigma)$ verteilt sind, ist in der Peripherie auch noch der Bereich $(\bar{x} + 2 \sigma)$ bis $(\bar{x} + 3 \sigma)$ in die Verteilungsbreite der Werte einbezogen. Diese Ausdehnung der Alveolenwerte auf den höheren Streuungsbereich muß als Ausdruck einer erheblich verlangsamten Rückbildungsentwicklung der Peripherie verstanden werden.

Zusammenfassung

Die Untersuchungen geben ein deutliches Bild von Intensität und Form der Rückbildungsveränderungen im peripheren Parenchym. Die im allgemeinen verkleinerten peripheren Alveolen unterliegen einer *Verlangsamung des Rückbildungsverlaufes*, die säugenden und nicht säugenden Tieren gemeinsam ist. Es sind vorwiegend funktionelle Gründe für diese Vorgänge verantwortlich zu machen. Diese führen nicht zu einem allgemeinen Zurückbleiben der Involutionvorgänge in der Peripherie gegenüber dem Zentrum, da die geringere Entwicklung des peripheren Parenchyms keiner großen Rückbildungsvorgänge bedarf, um den Ausgangszustand der ruhenden Milchdrüse wieder zu erreichen.

3. Verhältnis von Epithelhöhe und Alveolenweite im Zentrum

a) Mittelwerte

Ergebnisse:

Rückbildungsstadium		Mittelwert	Standardabweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Quotienten zweier aufeinanderfolgender Stadien	Irrtumswahrscheinlichkeit P in % der Prüfung d. Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
<i>1. nicht säugende Tiere</i>					
2 Tage	p. p.	0,30	$\pm 0,05$		
9 Tage	p. p.	0,48	$\pm 0,04$	0,18	0,2
14 Tage	p. p.	0,49	$\pm 0,06$	0,01	96,2
17 Tage	p. p.	0,95	$\pm 0,17$	0,46	0,9
<i>2. säugende Tiere</i>					
6 Tage nach d. Absetzen =					
10 Tage	p. p.	0,40	$\pm 0,04$		
14 Tage nach d. Absetzen =				0,42	0,0
18 Tage	p. p.	0,82	$\pm 0,05$		

Den Verlauf der Verhältniswerte kennzeichnet eine kontinuierliche Zunahme in den einzelnen Rückbildungsstadien, die mit einer einzigen Ausnahme ein $P < 1\%$ aufweist. Die nur geringe Verschiedenheit der Stadien 9 und 14 Tage p. p. ist als individuelle Variation aufzufassen. Es besteht eine erheblich schnellere Zunahme des Verhältniswertes in der Gruppe der säugenden Tiere. Somit bestätigen die Verhältniswerte die bereits an der Alveolenweite des Zentrums gemachten Beobachtungen, daß sich die Involutionsveränderungen an der säugenden Drüse stärker und rascher entwickeln als an der nicht säugenden (Abb. 5).

Physiologische Rückbildung
Verhältnis von Epithelhöhe und Alveolenweite

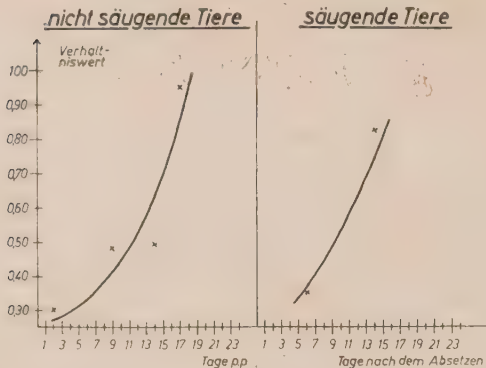


Abb. 5

b) Größte und kleinste Werte
Befund:

Rückbildungs- stadium		kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
<i>1. nicht säugende Tiere</i>				
2 Tage	p. p.	0,19	0,30	0,64
9 Tage	p. p.	0,33	0,48	0,52
14 Tage	p. p.	0,28	0,49	0,91
17 Tage	p. p.	0,52	0,95	2,05
<i>2. säugende Tiere</i>				
6 Tage nach d. Absetzen =				
10 Tage	p. p.	0,20	0,40	0,58
14 Tage nach d. Absetzen =				
18 Tage	p. p.	0,58	0,82	1,05

Die bereits an den Durchschnittswerten sichtbar gewordene Entwicklung der Verhältnisswerte kehrt auch an den Maximal- und Minimalwerten in allen Einzelheiten wieder, so daß die obigen Erläuterungen im vollen Umfange auch hier Geltung haben. Ferner läßt das Verhalten der Extremwerte erkennen, daß die Veränderungen im Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite ihren Schwerpunkt im Maximalbereich haben. Am Vergleich mit den Verhältnisswerten der normalen Laktation fällt auf, daß die Zunahme der Werte gegenüber der Laktation im Minimalbereich beträchtlich höher ist als im Maximalbereich.

Deutung:

Der Schwerpunkt der Veränderungen der Verhältnisswerte im Maximalbereich ist überwiegend eine Folge des starken Einflusses, den die Alveolenweite auf die Gestaltung des Verhältnisswertes ausübt. Die Veränderungen der Epithelhöhe, die gegenüber der Alveolenweite wegen der Kleinheit der Dimensionen nur einen geringen Einfluß auf die Gestalt des Verhältnisswertes haben, sind quantitativ nicht faßbar. Wir vermögen lediglich auf Grund allgemeingültiger Rückbildungsgesetzmäßigkeiten zu sagen, daß auch in der Epithelhöhe eine Abflachung eintreten muß. Auch die starke Vergrößerung der minimalen Verhältnisswerte der Involutionsphase gegenüber der Laktation ist im wesentlichen aus der Verkleinerung der Alveolenweite abzuleiten.

c) Standardabweichung der Einzelquotienten

Befund:

Rückbildungs- stadium		Standardabweichung der Einzelquotienten
<i>1. nicht säugende Tiere</i>		
2 Tage	p. p.	$\pm 0,15$
9 Tage	p. p.	$\pm 0,11$
14 Tage	p. p.	$\pm 0,19$
17 Tage	p. p.	$\pm 0,53$
<i>2. säugende Tiere</i>		
6 Tage nach d. Absetzen =		
10 Tage	p. p.	$\pm 0,12$
14 Tage nach d. Absetzen =		
18 Tage	p. p.	$\pm 0,16$

Bleibt die individuelle Variation in den anfänglichen Rückbildungsstadien der nicht säugenden Tiere unberücksichtigt, so zeigen die Streuungswerte bei säugenden und nicht säugenden Tieren eine Zunahme der Streuungsgröße von Stadium zu Stadium. Die säugenden Tiere sind gegenüber den nicht säugenden hinsichtlich der Zunahme etwas im Rückstand. — Die Werte fügen sich an die Streuungsgrößen während der Laktation in kontinuierlichem Übergang an.

Deutung:

Es bedarf der Erklärung, inwiefern die wachsende Vergrößerung der Streuung der Einzelquotienten eine gegenseitige Annäherung und Angleichung der Werte im Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite ausdrückt. Aus der Eigenart des Quotienten folgt, daß jede einen gleichzeitigen Abflachungsbetrag des Epithels überschreitende Verkleinerung der Alveolenweite zu einer Vergrößerung des Verhältnismittels führen muß. Jede Verkleinerung der Alveolengröße und analog auch der Epithelhöhe zieht aber eine Angleichung der Werte dieser Faktoren aneinander nach sich. Damit muß aber auch der mathematische Ausdruck, indem sie verbunden sind, in seiner Zunahme die fortschreitende Vereinheitlichung seiner beiden konstituierenden Faktoren zum Ausdruck bringen.

Der gegenüber den nicht säugenden Tieren verzögerte Anstieg der Streuung der Quotienten und die darin enthaltene schnellere Rückbildung entspricht der bereits am Mittelwert der Verhältnismittel beobachteten Entwicklung. Auch die Verlaufsform und die Differenzierungstendenz der Verhältnismittel zielen also auf die Rückbildung, wobei die säugenden Tiere hinsichtlich Intensität und Schnelligkeit an der Spitze liegen. Epithelhöhe und Alveolenlumen sind in gleicher Weise in diesen Vorgang einbezogen. — Der harmonische Anschluß der Verhältnismittel an diejenigen der normalen Laktation ist ein Zeichen dafür, daß die Rückbildungsvorgänge an Epithel und Alveolen in ihrer gegenseitigen Beziehung und im Vergleich zu den Vorgängen während der Involution gleich sind.

Zusammenfassung

Die Wandlungen der Verhältnismittel spiegeln im wesentlichen die gleichen Rückbildungsveränderungen wider, die bereits am Verhalten der Alveolenweite hervortraten. Die beschleunigte Rückbildung an den säugenden Tieren schlägt sich gleichsinnig in der beschleunigten Zunahme des Verhältnismittels und der verzögerten Abnahme der Streuungsweite der einzelnen Verhältnismittel nieder.

4. Interstitium im Zentrum

Bereits am histologischen Bild sind in den Stadien der Rückbildung der laktierenden Milchdrüse Veränderungen im Interstitium erkennbar, die durch eine progressive Vermehrung

von Binde- und Fettgewebe gekennzeichnet sind. Je mehr das Parenchym schwindet, desto mehr proliferieren die mesenchymalen Drüsenanteile. Aus dem großen Drüsenkörper mit dem Überwiegen epithelialer Strukturen geht über ein wechselhaft gestaltetes Zwischenstadium, das ist die Phase der Involution, ein kleines Organ hervor, dessen parenchymatöser Anteil sowohl morphologisch wie auch funktionell im Hintergrund steht.

Die Messungen zur Objektivierung der Mesenchymvermehrung während der Involution haben wir nur an den interalveolären Septen vorgenommen, da histologische Vergleichsstudien ergeben hatten, daß hier ein Maßstab für den Grad des Drüsenumbaues zu gewinnen sei. Auf diesem Wege konnten wir auch die außerordentlich starken Wandlungen in der Binde- und Fettgewebsverteilung der größeren Septen beim Rückbildungsvorgang vermeiden.

Aus vorstehenden Darlegungen folgt, daß die isolierte Untersuchung der interalveolären Septen kein wirklichkeitsgetreues Bild vom gesamten Umfang der Rückbildungsveränderungen vermitteln kann. Dies gelingt erst, wenn die interalveolären Rückbildungsvorgänge im Zusammenhang mit der fortschreitenden Involution gesehen werden.

In folgender Übersicht ist deshalb unter Zugrundelegung der Vergrößerung 10 x 0,25 die Parenchym- und Fettgewebsverteilung pro Gesichtsfeld in Zentrum und Peripherie für die einzelnen Rückbildungsstadien wiedergegeben.

Rückbildungsstadium		Gewebszustand
<i>1. nicht säugende Tiere</i>		
2 Tage	p. p.	Zusammenhängendes Parenchym mit einzelnen kleineren Fettkläppchen innerhalb der Septen.
9 Tage	p. p.	26 teilweise über Brücken zusammenhängende Parenchymfelder unterschiedlicher Größe.
14 Tage	p. p.	18 teilweise stark geschrumpfte Parenchyminseln.
17 Tage	p. p.	16 kleine Parenchyminseln, eingeschlossen von breiten Fettgewebsflächen.
<i>2. säugende Tiere</i>		
6 Tage nach d. Absetzen =		17 größere und kleinere Parenchymfelder, die teilweise noch schmale Zusammenhänge zeigen, dazwischen breite Fettgewebsflächen.
10 Tage	p. p.	
14 Tage nach d. Absetzen =		13 stark verkleinerte Parenchyminseln, mächtige Zunahme des Fettgewebes.
18 Tage	p. p.	

a) Mittelwerte der Breite des Interstitiums

Befund:

Rückbildungs- stadium		Mittelwert in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der Mittelwerte zweier aufein- anderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahr- scheinlichkeit P in % der Prü- fung d. Differenz zweier aufein- anderfolgender Stadien
--------------------------	--	------------------------	--	--	---

1. nicht säugende Tiere

2 Tage	p. p.	3,01	$\pm 0,24$		
9 Tage	p. p.	4,14	$\pm 0,53$	1,13	5,3
14 Tage	p. p.	3,92	$\pm 0,46$	0,22	85,4
17 Tage	p. p.	4,71	$\pm 0,68$	0,79	26,1

2. säugende Tiere

6 Tage nach d. Absetzen =					
10 Tage	p. p.	2,89	$\pm 0,23$		
14 Tage nach d. Absetzen =				0,39	51,4
18 Tage	p. p.	3,28	$\pm 0,55$		

Die Mittelwerte lassen zwei wesentliche Tatsachen erkennen: Einmal die kontinuierliche Breitenzunahme des Interstitiums im Verlauf der Rückbildung, sodann die Unterschiede in Intensität und Schnelligkeit der Bindegewebsentfaltung bei säugenden und nicht säugenden Tieren. Bei den säugenden Tieren ist die Bindegewebszunahme deutlich verlangsamt und geringer. Die Gesamtverbreiterung vom ersten bis zum letzten untersuchten Rückbildungsstadium bei nicht säugenden und säugenden Tieren kann trotz $P > 5\%$ in sämtlichen Rückbildungsstadien nicht übersehen werden.

In der Gruppe der nicht säugenden Tiere zeigt sich analog den Rückbildungsveränderungen der Alveolen eine raschere Zunahme der Septenbreite am Anfang der Involutionsphase. — Den Endwerten der Laktation fügen sich die Rückbildungswerte an, auch insofern, als die Rückbildungsintensität der letzten Laktationsstadien mit der der ersten Involutionsphase übereinstimmt (Abb. 6).

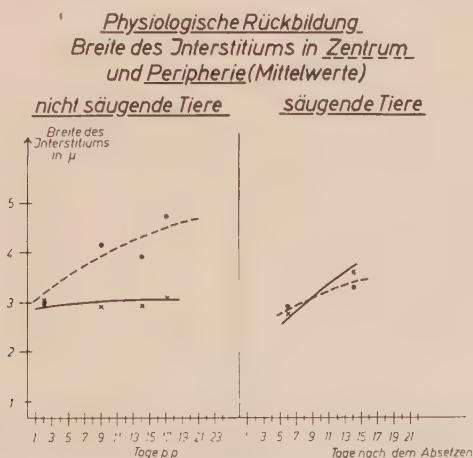


Abb. 6

Deutung:

Die Zunahme des Interstitiums stellt als ein der Abnahme der Alveolenweite korrespondierender Vorgang keine Überraschung dar. Dagegen ist die schwächere Bindegewebsentwicklung in der Gruppe der säugenden Tiere gegenüber derjenigen der nicht säugenden nicht von vornherein zu erwarten. Die größere Durchschnittsbreite und stärkere Zunahme des Interstitiums erklärt sich ohne Schwierigkeit aus dem geringeren Entfaltungsgrad des Parenchyms infolge der weit schwächeren Funktion der nicht säugenden Drüse. Kleinere Alveolenweite und breitere Septen stellen zwei einander ergänzende morphologische Folgezustände des geringeren Funktionsreizes dar, die in eine rasche Involution übergehen können. — In der Gruppe der säugenden Tiere kombiniert sich die Alveolenverkleinerung mit einer wesentlich geringeren Zunahme des Interstitiums. Daraus ergibt sich, daß die Abnahme der Alveolenweite *nicht obligatorisch* mit einer *gleichzeitigen, kompensatorischen Zwischengewebsvermehrung gekoppelt sein muß*. Es ist an der laktierenden Drüse allem Anschein nach ein anderer Rückbildungsmechanismus wirksam, der sich am ehesten mit dem Ausdruck „atrophische Rückbildung“ fassen läßt. Demgegenüber wäre die Rückbildung bei gleichzeitigem Ersatz der schwindenden Alveolen durch starke Zunahme des Interstitiums als proliferativ-kompensatorische Rückbildung zu bezeichnen. Zur Begründung der atrophischen Form der Involution, welche sich bevorzugt an der säugenden Drüse ausbildet, sind funktionelle Erwägungen heranzuziehen.

b) GröÙte und kleinste Werte

Ergebnisse:

Rückbildungs- stadium		kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
<i>1. nicht säugende Tiere</i>				
2 Tage	p. p.	2,05	3,01	4,96
9 Tage	p. p.	2,16	4,14	6,73
14 Tage	p. p.	2,21	3,92	6,47
17 Tage	p. p.	1,58	4,71	8,32
<i>2. säugende Tiere</i>				
6 Tage nach d. Absetzen =				
10 Tage	p. p.	2,01	2,89	3,96
14 Tage nach d. Absetzen =				
18 Tage	p. p.	1,29	3,28	6,60

An den Maximalwerten wiederholt sich genau das von den Mittelwerten gezeichnete Verlaufsbild. Die Minimalwerte dagegen zeigen nur schwache Anklänge an diesen Verlauf und bleiben im wesentlichen im gleichen Größenbereich stehen. Jedoch ist der Unterschied zwischen säugenden und nicht säugenden Tieren auch hier ausgebildet.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Rückbildungs- stadium		Standardabweichung der Einzelmessungen
<i>1. nicht säugende Tiere</i>		
2 Tage	p. p.	± 0,76
9 Tage	p. p.	± 1,66
14 Tage	p. p.	± 1,46
17 Tage	p. p.	± 2,14

Rückbildungs- stadium	Standardabweichung der Einzelmessungen
--------------------------	---

2. säugende Tiere

6 Tage nach d. Absetzen =	
10 Tage p. p.	$\pm 0,73$
14 Tage nach d. Absetzen =	
18 Tage p. p.	$\pm 1,74$

Die Streuung der Einzelmessungen zeigt die zu erwartenden Charakteristika: Die individuell variierte, jedoch kontinuierliche Zunahme der Werte mit dem bereits bekannten Gradunterschied zwischen säugenden und nicht säugenden Tieren, der freilich im letzten Rückbildungsstadium bei der Gruppe der säugenden Tiere durch individuelle Variation verdeckt ist.

Zum Verständnis bedarf es nur der Erinnerung an die in den vorausgehenden Untersuchungen erörterte morphologische Gesetzmäßigkeit, nach der jede Verbreiterung des Interstitiums unter den morphologischen Gegebenheiten der Drüse zu einer stärkeren Breiten differenzierung der Septen führen muß.

Zusammenfassung

Das einheitliche Ergebnis der Untersuchungen über die Bindegewebsveränderungen während der Involution besteht in der *kontinuierlichen Verbreiterung der intervalveolären Bindegewebssepten*. Dabei ergibt sich ein Gradunterschied bei den säugenden und nicht säugenden Tieren insofern, als trotz intensiver Alveolenrückbildung die Bindegewebszunahme an der säugenden Drüse geringer ist als an der nicht säugenden.

5. Interstitium in der Peripherie

a) Mittelwerte der Breite des Interstitiums

Befund:

Rückbildungs- stadium	Mittelwert in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der Mittelwerte zweier aufeinander- folgender Stadien in μ	Irrtumswahr- scheinlichkeit P in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinander- folgender Stadien
--------------------------	------------------------	--	--	--

1. nicht säugende Tiere

2 Tage p. p.	3,04	$\pm 0,41$	0,13	74,3
9 Tage p. p.	2,91	$\pm 0,34$	0,03	97,5
14 Tage p. p.	2,94	$\pm 0,24$	0,15	76,8
17 Tage p. p.	3,09	$\pm 0,32$		

2. säugende Tiere

6 Tage nach d. Absetzen =				
10 Tage p. p.	2,76	$\pm 0,43$	0,84	10,8
14 Tage nach d. Absetzen =				
18 Tage p. p.	3,60	$\pm 0,38$		

Die Mittelwerte des peripheren Interstitiums bieten bei säugenden und nicht säugenden Tieren ein einheitliches Bild. Sämtliche Rückbildungsstadien weisen stark einander angenäherte Werte auf, was sich auch in der fehlenden Signifikanz für sämtliche Werte aus-

drückt. Die Einheitlichkeit ist am größten innerhalb der Gruppe der nicht säugenden Tiere, während die säugenden Tiere etwas stärker variieren. — Im Vergleich mit den interstitiellen Werten des Zentrums fällt in der Gruppe der nicht säugenden Tiere die eindeutige Verschmälerung der Septen in der Peripherie auf.

Dieser Unterschied wird noch vertieft durch Zunahme der Werte im Zentrum mit fortschreitender Involution, während die peripheren Werte konstant bleiben. Die Werte der säugenden Tiere zeigen annähernd die gleiche Größe wie die des Zentrums. — Setzen wir noch die peripheren Werte zu den Endstadien der normalen Laktation in Beziehung, so finden wir dort eine größere Breite des peripheren Interstitiums als in der folgenden Involutionsphase (Abb. 6).

Deutung:

Die gemessenen Werte sind nur auf dem Hintergrund der eingangs dargestellten allgemeinen Rückbildungsveränderungen verständlich. Die Rückbildungsvorgänge sind bei den nicht säugenden Tieren in der Peripherie weiter vorangeschritten als im Zentrum, wie bereits in früheren Untersuchungen gezeigt wurde.

Der auf Grund der Funktion stärkere Entwicklungszustand des Drüsengewebes bei den säugenden Tieren zeigt kein den nicht säugenden Tieren entsprechendes Erscheinungsbild. Die Rückbildungsvorgänge in der Peripherie haben noch nicht den Grad der nicht säugenden Drüse erreicht. Das durch die Funktion auch in der Peripherie stärker entfaltete Parenchym bedingt die mit dem Zentrum übereinstimmende Bindegewebsentwicklung, deren Ursachen dort näher erörtert wurden.

b) GröÙte und kleinste Werte

Ergebnisse:

Rückbildungs- stadium		kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
<i>1. nicht säugende Tiere</i>				
2 Tage	p. p.	1,58	3,04	6,24
9 Tage	p. p.	1,35	2,91	4,59
14 Tage	p. p.	1,81	2,94	4,75
17 Tage	p. p.	1,72	3,09	4,55
<i>2. säugende Tiere</i>				
6 Tage nach d. Absetzen =				
10 Tage	p. p.	1,39	2,67	6,00
14 Tage nach d. Absetzen =				
18 Tage	p. p.	2,01	3,60	6,14

Die Gruppe der nicht säugenden Tiere zeigt das Gleichbleiben der Werte im Bereich der Maximal- und Minimalwerte in sämtlichen Rückbildungsstadien. In der Gruppe der säugenden Tiere stimmen die Minimalwerte mit denen der nicht säugenden Drüse überein, während die Maximalwerte erheblich über den analogen Werten dieser Tiergruppe liegen. Gegen die Extremwerte des Zentrums hebt sich in der Gruppe der nicht säugenden Tiere eine besonders im Maximalbereich ausgeprägte Verkleinerung der Extremwerte ab. Hinsichtlich der säugenden Tiere besteht eine individuell variierte, jedoch grundsätzliche Übereinstimmung der Werte zwischen Zentrum und Peripherie. — Zu den Extremwerten der normalen Laktation ergibt sich im Minimalbereich ein kontinuierlicher Anschluß, im Maximalbereich klafft eine Lücke, die durch die Kleinheit der Rückbildungswerte entstanden ist.

Die Verlaufsform der entscheidenden Maximalwerte entspricht vollständig den zugehörigen Mittelwerten, so daß die ausgesprochenen Gedanken über die zugrunde liegenden morphologischen Vorgänge in ihr eine Stütze finden.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Rückbildungs- stadium		Standardabweichung der Einzelmessungen
<i>1. nicht säugende Tiere</i>		
2 Tage	p. p.	$\pm 1,29$
9 Tage	p. p.	$\pm 1,07$
14 Tage	p. p.	$\pm 0,79$
17 Tage	p. p.	$\pm 0,98$
<i>2. säugende Tiere</i>		
6 Tage nach d. Absetzen =		
10 Tage	p. p.	$\pm 1,37$
14 Tage nach d. Absetzen =		
18 Tage	p. p.	$\pm 1,20$

In der Gruppe der nicht säugenden Tiere bleibt die Streuung der Einzelmessungen nach Absinken von dem erhöhten Wert des ersten Rückbildungsstadiums auf einem annähernd gleichbleibenden Niveau stehen. Dieses ist gegenüber der Streuungsgröße des Zentrums erniedrigt. Die Werte der säugenden Tiere entsprechen trotz beträchtlicher individueller Variation denen des Zentrums und liegen deutlich über den peripheren Werten der nicht säugenden Tiere. Zwischen Laktation und Involution besteht durch Verkleinerung der Involutionenwerte ein deutlicher Unterschied.

In den Streuungswerten zeichnet sich der gleiche Verlauf ab, der bereits an Mittel- und Extremwerten hervortrat. Die gleichmäßige Verschmälerung der Septen in der Peripherie zieht die Abnahme der Streuung nach sich. Infolge der geringeren Verschmälerung des interalveolären Interstitiums bei den säugenden Tieren muß sie in dieser Tiergruppe entsprechend höher sein. Damit spiegeln sich auch im Differenzierungsgrad der Einzelwerte die oben analysierten funktionell-morphologischen Veränderungen.

Zusammenfassung

In der Gruppe der nicht säugenden Tiere schreiten die Rückbildungsvorgänge des Interstitiums in der Peripherie weiter fort als im Zentrum. Die Rückbildungsveränderungen des peripheren Interstitiums an der besaugten Drüse sind etwas verlangsamt.

B. Histometrischer Status der Milchdrüse unter experimentellen Bedingungen

Der erarbeitete morphologische Status der Milchdrüse während der normalen Laktation und Involution bietet eine Basis, das Verhalten der laktierenden Milchdrüse unter experimentellen Bedingungen zu untersuchen. Als solche wählten wir die allgemein-pathologisch bedeutsamen Fragen des Flüssigkeitstransportes in der laktierenden Mamma. Wir untersuchten dieses Organ unter dem Einfluß der akuten Milchstauung, um Einblicke in den Abtransportmechanismus der Milch nach plötzlicher Unterbrechung der Milchentnahme zu studieren. Ferner führten wir Periston-Infusionen durch, um auf diese Weise das Verhalten der Milchdrüse bei einem großen Flüssigkeitsangebot kennenzulernen.

Mit diesen Versuchsanordnungen sollten Bedingungen geschaffen werden, durch die besondere Flüssigkeitstransportvorgänge sinnfällig und histometrisch erfaßbar werden.

I. Experimentelle Milchstauung

1. Alveolenweite im Zentrum

a) Mittelwerte der Alveolenweite

Befund:

Stauungszeit	Durchschnittl. Alveolenweite in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Alveolenweite zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahr- scheinlichkeit P in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinander- folgender Stadien
3 Std.	109,48	$\pm 11,33$		
4 Std.	97,30	$\pm 8,16$	12,18	39,1
8 Std.	119,84	$\pm 13,14$	22,54	14,6
12 Std.	111,21	$\pm 11,03$	8,63	62,0
24 Std.	118,23	$\pm 8,76$	7,02	62,0
55 Std.	196,25	$\pm 29,37$	78,02	1,1
5 Tage	97,34	$\pm 15,18$	98,91	0,3
8 Tage	108,92	$\pm 10,29$	11,58	53,2
12 Tage	89,86	$\pm 8,37$	19,06	15,2
19 Tage	50,82	$\pm 6,74$	39,04	0,0

Drei wesentliche Abschnitte lassen sich bei der Analyse der Mittelwerte abgrenzen. Die ersten 24 Stunden der Stauung weisen keine Zunahme der Alveolenweite als Ausdruck zunehmender Füllung auf, vielmehr sind die einzelnen Stauungszeiten durch eine im wesentlichen gleichbleibende Alveolenweite charakterisiert. Nach 55stündiger Stauung hingegen hat sich das Bild völlig gewandelt.

Die Alveolenweite ist innerhalb von 31 Stunden auf einen Maximalwert angestiegen, der den 24-Stunden-Wert fast um das Doppelte übertrifft. Nach fünftägiger Stauungszeit ist die Alveolenweite wieder auf den Wert der ersten 24 Stunden abgefallen, und es vollzieht sich in den folgenden Tagen eine langsame Abnahme der Alveolenweite, die am 19. Stauungstag weit unter die anfänglichen Werte abgefallen ist. — Die Überprüfung der Signifikanz der aufeinanderfolgenden Werte bestätigt dieses Bild. Mit Ausnahme des 55-Stunden- und 19-Tage-Wertes sind die Durchschnittswerte mit $P > 1\%$ nicht signifikant voneinander verschieden. — Der Vergleich mit der Alveolenweite der normalen Laktation bringt Klarheit über das Ausmaß der stauungsbedingten Ausweitung der Alveolen. Mit Ausnahme der Werte der beiden längsten Stauungszeiten liegen die Werte aller vorausgehenden Stauungsstadien über dem einmalig erreichten Höchstwert von $81,61 \mu$ der normalen Laktation (Abb. 7).

Deutung:

Für die erste Phase der Stauung bis 24 Stunden bietet sich folgende Erklärung an: Nach dem Verschuß der Ausführungsgänge setzt das Epithel zunächst noch unbeeinträchtigt seine normale Sekretionstätigkeit fort. Das Epithel sezerniert, bis die physiologische Kapazität des Alveolenlumens erschöpft ist. Unter normalen Arbeitsverhältnissen ist noch ein Reservefassungsvermögen anzunehmen, das im Rhythmus von Füllung und Entleerung der Alveolen nicht oder nur selten beansprucht wird, wenn die Entleerung rechtzeitig erfolgt. Bei der Milchstauung ist der normale Wechsel von Füllung und Entleerung durch Verlegung der Ausführungsgänge unterbrochen. Das Alveolarepithel sezerniert weiter und füllt die normalerweise nicht in Anspruch genommene Reservekapazität der Alveolen aus. Nach Erschöpfung auch dieser letzten Speicherungsmöglichkeit stellt die Drüse ihre sekretorische Tätigkeit ein.

Milchstauung
Alveolenweite in Zentrum
und Peripherie (Mittelwerte)

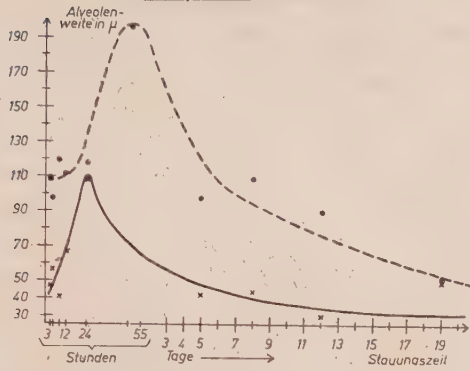


Abb. 7

Die Grenze des Physiologischen wird in der zweiten kurzen Stauungsphase durchbrochen, als welche wir den extrem steilen Anstieg der Alveolenweite am Ende des zweiten Stauungstages bezeichnen. Die Alveolenstruktur ist offensichtlich über längere Zeit nicht imstande, eine bis hart an die Grenze des Physiologischen reichende Stauungsbelastung ohne Schädigung zu überstehen. Die Druckschädigung und Lockerung des Gewebes mündet in eine unphysiologische Ausweitung der Alveolen mit folgender Ruptur ein, die von einem Austritt des Sekrets in das umgebende Interstitium gefolgt wird. — Der dem steilen Anstieg unmittelbar folgende ebenso steile Abfall bestätigt diese These. Die rasche Abnahme des Sekrets in den prall gefüllten Alveolen kann nicht durch einfache Resorption erklärt werden, vielmehr kommt der Flüssigkeitsschwund infolge Austritts des Sekrets durch die gelockerten und geschädigten Gewebsstrukturen zustande. Die ebenso rasch ablaufende Verkleinerung der Alveolenweite wird durch einen Kollaps der überdehnten Alveolen als Reaktion auf die abrupte Entleerung herbeigeführt. Am 5. Tag ist der Umfang der Alveolen wieder auf die Werte zu Beginn der Stauung abgesunken. Damit hebt die dritte Phase der Stauungsveränderungen an. Das Sekret wird langsam resorbiert, die Alveolen engen sich mehr und mehr ein, das heißt, die Drüse unterliegt einer beschleunigten Involution.

b) Größte und kleinste Werte

Ergebnisse:

Stauungszeit	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
3 Std.	38,85	109,48	270,55
4 Std.	45,50	97,30	187,95
8 Std.	49,00	119,84	250,25
12 Std.	41,65	111,21	212,10
24 Std.	47,60	118,23	184,10
55 Std.	53,90	196,25	304,50
5 Tage	42,70	97,34	213,15
8 Tage	63,00	108,92	166,25
12 Tage	40,60	89,86	190,70
19 Tage	29,05	50,82	98,70

An der Übersicht über die Maximal- und Minimalwerte der Alveolenweite wiederholen sich die schon an den Mittelwerten hervorgetretenen drei Phasen. Die größte Alveolenweite kommt nach 55 Stunden Stauungszeit zur Ausbildung. Darüber hinaus lenken die einzelnen Größen die Aufmerksamkeit auf die auch für die Stauung geltende bekannte Erscheinung, daß die Maximalwerte den bevorzugten Bereich der Stauungsveränderungen darstellen, während die Veränderungen im Minimalbereich sich in schmalen Grenzen halten. — Der Vergleich mit den Extremwerten der normalen Laktation läßt das Ausmaß der Milchstauung erst in seiner ganzen Größe hervortreten. Dem größten Minimalwert der Milchstauung von $63,0\ \mu$ steht bei der normalen Laktation ein solcher von $18,9\ \mu$ gegenüber. Dem größten Maximalwert der Milchstauung von $304,5\ \mu$ entspricht während der normalen Laktation ein Wert von $152,95\ \mu$.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Befund:

Stauungszeit	Standardabweichung der Einzelmessungen
3 Std.	$\pm 50,65$
4 Std.	$\pm 36,47$
8 Std.	$\pm 58,74$
12 Std.	$\pm 49,32$
24 Std.	$\pm 32,24$
55 Std.	$\pm 82,86$
5 Tage	$\pm 48,00$
8 Tage	$\pm 32,55$
12 Tage	$\pm 37,42$
19 Tage	$\pm 21,31$

In der ersten, 24 Stunden dauernden Stauungsphase zeigen die Streuungswerte trotz beträchtlicher individueller Variation keinen Anstieg der Streuungsgröße. In der zweiten Phase erreicht die Streuung das Maximum, von dem aus in der dritten Phase mit fortschreitender Stauungsdauer die Streuung immer mehr eingeengt wird. — In der Gegenüberstellung mit den Werten der normalen Laktation tritt eindrucksvoll die starke Zunahme der Streuungsgröße hervor. Der größte Streuungswert von $24,84$ in der normalen Laktation ist durch die Stauung auf $82,86$ angestiegen.

Deutung:

Im allgemeinen Verhalten der Werte kehrt die von den Mittel- und Extremwerten her bekannte dreiphasige Verlaufsform wieder. In der ersten Phase ist durch die starke Sekretstauung der Alveolen eine im ganzen gleichbleibende Differenzierung der Alveolengröße eingetreten, die weit über dem Differenzierungsgrad der normalen Laktation liegt und in dem an den einzelnen Alveolen sich unterschiedlich auswirkenden Dehnungseffekt ihre Ursache hat. Diese Differenzierung wird bis zum Maximum gesteigert. In der Rückbildungsphase vollzieht sich nach dem Aufhören der Stauungsbelastung eine Verkleinerung und relative Vereinheitlichung der Alveolenweite, die den früheren Untersuchungen über die Involution der Milchdrüse entspricht.

d) Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche und Größe der Streuungsbereiche (Tabellen)

Befund:

In der Verteilung der Einzelmessungen auf die Streuungsbereiche sind die gleichen bisher sichtbar gewordenen Entwicklungsprinzipien maßgebend. In Übereinstimmung mit der

Verteilung während der normalen Laktation kehrt in der ersten Stauungsphase die negative Schiefe mit Anhäufung der Werte im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ wieder. Dieser Verteilungsmodus schlägt in der zweiten Stauungsphase in die positive Schiefe mit dem Schwerpunkt im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} + \sigma)$ um. Die Verschiebung kündigt sich bereits nach 24stündiger Stauung an, bei der sich die Werte gleichmäßig auf die Bereiche $\bar{x}$ bis $(\bar{x} \pm \sigma)$ verteilen. Schon das nächste Stauungsstadium zu Beginn der dritten Phase sieht die Rückkehr zur früheren Verteilung, die auch in den späteren Stadien, von individuellen Schwankungen abgesehen, beibehalten wird.

Deutung:

Auf dem Hintergrund der für die zentralen Drüsenabschnitte gültigen negativen Schiefe stellt sich der Umschlag ins Gegenteil in der zweiten Phase als Ausdruck eines unphysiologischen Vorganges dar, der durch Überdehnung und Ausweitung des Alveolengefüges hervorgerufen wird.

Zusammenfassung

Unter den Bedingungen der Milchstauung liegt die Alveolenweite im Drüsenzentrum beträchtlich über den Vergleichswerten der normalen Laktation. Drei Phasen kennzeichnen das Verhalten der gestauten Alveolen: die initiale Zunahme der Alveolenweite bis zu einer bestimmten Größe und das anschließende Bestehenbleiben dieser Größe.

Die zweite Phase ist charakterisiert durch eine extreme Ausweitung der Alveolen innerhalb kurzer Zeit und ein ebenso rasches Abfallen der überdehnten Alveolen auf die Ausgangswerte. Zur Erklärung wird eine den Grad der physiologischen Belastung weit überschreitende Überdehnung angenommen.

Die dritte Phase zeigt den langsamen Abfall auf die Werte der normalen Laktation und wird als Folgezustand der strukturellen Veränderungen der zweiten Phase gedeutet.

Milchstauung
Alveolenweite im Zentrum
Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche

Stauungsstadium	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2 \sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2 \sigma$)	($\bar{x} + 2 \sigma$) bis ($\bar{x} + 3 \sigma$)	($\bar{x} - 2 \sigma$) bis ($\bar{x} - 3 \sigma$)
3 Std.	7	9	1	3	—	—
4 Std.	5	10	2	2	1	—
8 Std.	2	13	4	—	1	—
12 Std.	6	7	1	4	2	—
24 Std.	8	8	2	2	—	—
55 Std.	4	2	2	2	—	—
5 Tage	3	5	1	1	—	—
8 Tage	3	3	2	2	—	—
12 Tage	7	8	1	3	1	—
19 Tage	3	5	—	1	1	—

Milchstauung
Alveolenweite im Zentrum.
Streuungsbereiche der Einzelmessungen

Stauungsstadium	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2 \sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2 \sigma$)	($\bar{x} + 2 \sigma$) bis ($\bar{x} + 3 \sigma$)	($\bar{x} - 2 \sigma$) bis ($\bar{x} - 3 \sigma$)
3 Std.	38,32— 56,05	20,59— 38,32	56,05— 73,77	2,86— 20,59	73,77— 91,50	0—2,86
4 Std.	34,06— 46,82	21,29— 34,06	46,82— 59,58	8,53— 21,29	59,58— 72,35	0—8,53
8 Std.	41,94— 62,50	21,39— 41,94	62,50— 83,06	0,83— 21,39	83,06— 103,62	0—0,83
12 Std.	38,92— 56,19	21,66— 38,92	56,19— 73,45	4,40— 21,66	73,45— 90,71	0—4,40
24 Std.	41,38— 52,66	30,10— 41,38	52,66— 63,95	18,81— 30,10	63,95— 75,23	7,53— 18,81
55 Std.	68,69— 97,69	39,69— 68,69	97,69— 126,69	10,69— 39,69	126,69— 155,69	0—10,69
5 Tage	34,07— 50,87	17,27— 34,07	50,87— 67,67	0,47— 17,27	67,67— 84,47	0—0,47
8 Tage	38,12— 49,51	26,73— 38,12	49,51— 60,91	15,34— 26,73	60,91— 62,85	3,94— 15,34
12 Tage	41,45— 44,55	18,35— 31,45	44,55— 57,65	5,26— 18,35	57,65— 70,74	0—5,26
19 Tage	17,79— 25,25	10,33— 17,79	25,25— 32,70	2,87— 10,33	32,70— 40,16	0—2,87

2. Alveolenweite in der Peripherie

a) Mittelwerte der Alveolenweite

Ergebnisse:

Stauungsstadium	Durchschnittl. Alveolenweite in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der- durchschnittl. Alveolenweite zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahr- scheinlichkeit P in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
3 Std.	46,92	$\pm 6,16$		25,6
4 Std.	56,32	$\pm 5,46$	9,40	2,7
8 Std.	41,00	$\pm 4,28$	15,32	0,0
12 Std.	66,06	$\pm 4,91$	25,06	0,0
24 Std.	108,50	$\pm 9,07$	42,44	0,1
55 Std.	65,49	$\pm 10,02$	43,01	0,1
5 Tage	41,83	$\pm 6,11$	23,66	4,4
8 Tage	43,93	$\pm 4,56$	2,10	83,2
12 Tage	29,82	$\pm 2,94$	14,11	0,9
19 Tage	49,81	$\pm 6,37$	19,99	0,4

Bei genauerer Betrachtung der gewonnenen Werte zeigt sich, daß auch in der Peripherie die im Zentrum herausgearbeiteten Phasen im Verhalten der gestauten Alveolen wiederkehren.

Trotz beträchtlicher individueller Schwankung können wir die Alveolenweite der ersten drei Stauungsstadien als ungefähr auf demselben Niveau befindlich ansehen. In den nächsten drei Stadien, die wir zur zweiten Phase zusammenfassen, beginnt der steile Anstieg der Alveolenweite, der nach 24stündiger Stauungszeit den Höhepunkt erreicht. Es folgt

ein ebenso steiler Abfall zum nächsten Wert, der in die dritte Phase überleitet, in der die Alveolenweite langsam abnimmt. — Mit zwei Ausnahmen sind sämtliche Werte mit $P < 1\%$ bzw. 5% signifikant bzw. wahrscheinlich signifikant voneinander verschieden. — Im Vergleich mit der Alveolenweite im Zentrum ergibt sich für die Peripherie eine bedeutend kleinere Alveolenweite in sämtlichen Stauungsstadien. Der maximalen Alveolenweite von $196,25\ \mu$ im Zentrum steht eine solche von nur $108,5\ \mu$ in der Peripherie gegenüber. — Ein weiterer auffälliger Unterschied gegenüber dem Zentrum besteht für die Peripherie darin, daß das Maximum der Alveolenweite schon nach 24stündiger Stauung erreicht wird. — Gegenüber den Werten der peripheren Alveolenweite während der normalen Laktation fällt auf, daß sich lediglich die Alveolenwerte aus der Phase der starken, akuten Ausweitung weit über die Normalwerte der Laktation erheben. Hier steht eine maximale Alveolenweite von $108,50\ \mu$ einer solchen von nur $54,0\ \mu$ während der normalen Laktation gegenüber. Die übrigen Alveolengrößen liegen innerhalb des Normbereiches der Laktationswerte (Abb. 7).

Die Auswertung dieser Befunde setzt am einfachsten an der Tatsache ein, daß die Alveolenweite unter Stauungseinfluß nur in der Phase des akuten Ansteigens der Stauung um das Doppelte über dem Maximalwert der normalen Laktation liegt. Da wir die Phase der stärksten, akuten Ausweitung als nicht mehr physiologisch betrachten müssen, ergibt sich, daß auch unter dem Einfluß der Milchstauung die Drüsenperipherie unter physiologischen Verhältnissen nicht über das Maß der normalen Laktation hinaus beansprucht wird.

Dennoch tritt trotz dieser geringen Belastung nach einer gewissen Stauungszeit eine außerordentliche Ausweitung der Alveolen ein. Dies läßt den Schluß zu, daß in der Peripherie bereits eine länger anhaltende pralle Füllung der Alveolen ohne Überdehnung derselben zu einer Schädigung des alveolären Gewebes und schließlich zur Zytolyse führt. Eine Erklärung gestattet die Annahme einer eingeschränkten Reservekapazität des peripheren Parenchyms und einer geringeren Anpassungsfähigkeit gegenüber größeren Belastungen. Die peripheren Drüsenabschnitte sind damit durch eine geringere Toleranzgröße gekennzeichnet. Diese für die Funktion bedeutsame Eigenschaft der peripheren Drüsenanteile ist als Ausdruck der besonderen funktionellen Stellung der Peripherie im Drüsenganzen zu deuten. — Für den sofort folgenden steilen Abfall der Alveolenweite und die sich anschließende langsame Abnahme der Alveolengröße gilt das beim grundsätzlich gleichen Vorgang im Drüsenzentrum Gesagte. Die Involution der Alveolen verläßt die Normalwerte der Laktation erst in den letzten Stauungsstadien. Hierin ist ein funktioneller Unterschied zum Drüsenzentrum gegeben. Die gleiche Involutionsphase des Zentrums wird bestimmt durch einen langsamen Abfall der noch über der physiologischen Norm gelegenen Alveolenweite zu den Normalwerten der Laktation, die gegen Ende der Stauung erreicht werden. Die Involutionsphase der Drüsenperipherie hingegen bewegt sich von Anfang an innerhalb des Normbereiches der Laktation und sinkt erst in den letzten Stauungsstadien weiter ab.

b). Größte und kleinste Werte

Befund:

Stauungszeit	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
3 Std.	23,45	46,92	151,90
4 Std.	22,75	56,32	103,60
8 Std.	19,25	41,00	94,85
12 Std.	33,95	66,06	114,45
24 Std.	39,20	108,50	175,00
55 Std.	21,00	65,49	128,80
5 Tage	23,80	41,83	86,45
8 Tage	25,55	43,93	71,75
12 Tage	12,25	29,82	51,45
19 Tage	28,00	49,81	101,15

Trotz der beträchtlichen individuellen Schwankung der Werte kehrt auch an den Maximal- und Minimalwerten die grundsätzlich gleiche Entwicklung wie an den Mittelwerten wieder. Bei Gegenüberstellung mit den Extremwerten der normalen Laktation finden wir die Maximalwerte der ersten Stauungsphase im Normbereich, die Minimalwerte dagegen bereits über dem physiologischen Niveau liegend. Der größte Minimalwert der normalen Laktation von $18,9\mu$ wird bereits nach 3stündlicher Stauung durch einen Minimalwert von $23,45\mu$ übertroffen. — Die Phase des akuten Anstieges der Alveolenweite zeigt ferner eine starke Vergrößerung sowohl der maximalen als auch der minimalen Alveolengröße. Die maximale Alveolenweite des Stauungsgipfels nach 24 Stunden liegt beträchtlich über dem maximalen Wert der normalen Laktation. Ähnlich verhält es sich mit dem minimalen Alveolenwert. — Die Phase der langsamen Rückbildung zeigt im Maximalbereich deutlich kleinere Werte, als während der normalen Laktation angetroffen werden. Die Minimalwerte liegen noch über dem Niveau der initialen Stauungsstadien und damit auch sehr beträchtlich über den Werten der normalen Laktation.

Deutung:

Bei der Betrachtung der Extremwerte stellen sich nähere Einzelheiten der Alveolenveränderungen dar. Abweichend von dem bisherigen Ergebnis, daß sich die Alveolenveränderungen überwiegend in den höheren Alveolenbereichen vollziehen, sind hier die Veränderungen an den kleineren Alveolen stärker ausgeprägt. Die Erweiterung der kleineren Alveolen bei normalen großen Alveolen in den Anfangsstadien der Stauung findet eine einfache Erklärung in der Überlegung, daß die trotz Stauung zunächst noch fortgesetzte Sekretion in den kleinen Alveolen schon die Grenzen des Fassungsvermögens erreicht hat, wenn die normale Kapazität der großen Alveolen noch bei weitem nicht erschöpft ist. Die kleineren Alveolen stehen andererseits unter einer geringeren Stauungsbelastung, die auch eine geringere Schädigung zur Folge hat. So ist die Annahme berechtigt, daß die kleineren Alveolen in der Peripherie weit weniger den Folgen der Stauung ausgesetzt sind als die größeren.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Befund:

Stauungszeit	Standardabweichung der Einzelmessungen
3 Std.	$\pm 27,54$
4 Std.	$\pm 24,40$
8 Std.	$\pm 19,16$
12 Std.	$\pm 21,97$
24 Std.	$\pm 40,55$
55 Std.	$\pm 31,70$
5 Tage	$\pm 19,32$
8 Tage	$\pm 14,41$
12 Tage	$\pm 13,15$
19 Tage	$\pm 20,14$

Auch im Verhalten der Streuungsgröße kehrt die für die Stauung charakteristische Dreiteilung wieder. In den ersten 4 Stauungsstadien schwankt die Streuungsgröße bei starker individueller Variation um ein gleichbleibendes Niveau und erfährt nach 24stündiger Stauung eine steile Zunahme, die schon einen Tag später beträchtlich abgesunken ist. Von hier aus vollzieht sich eine stetige, langsame Abnahme der Streuungsgröße. — Die Werte liegen sehr beträchtlich unter denen des Drüsenzentrums. Sie erreichen im Mittel nur die Hälfte der zentralen Streuungsgröße. — Wie die Gegenüberstellung mit den Streuungs-

werten aus der Drüsenperipherie der normalen Laktation zeigt, bewegen sich die ersten Stauungsstadien im Normbereich der Laktation, in der Phase der akuten Ausweitung steigen sie um das Doppelte über den Höchstwert der normalen Laktation an. Der sich anschließende langsame Abstieg schreitet weit unter die Normalwerte fort. Dem minimalen Streuungswert von 13,15 der Stauung entspricht während der Laktation ein solcher von 18,48.

Deutung:

In den ersten 4 Stauungsstadien hält sich der Differenzierungsgrad der Alveolen auf gleicher Höhe und entspricht dem der normalen Laktation. Die akute Ausweitung der Alveolen ist von einer mächtigen Zunahme der Differenzierungsgröße begleitet. Die Alveolen werden noch mannigfaltiger in Ausdehnung und Gestalt. Die wachsende Sekretmenge und die Steigerung des Stauungsdruckes führt mit der Vergrößerung der Alveolen zu einer verstärkten Differenzierung der Alveolenweitenunterschiede. — Der genau rückläufige Vorgang vollzieht sich dann in der dritten Phase, kenntlich an der Verkleinerung, die von zunehmender Vereinheitlichung der Alveolengröße begleitet ist. In den Rückbildungsveränderungen findet eine Verschiebung des Spektrums der Alveolengrößen in kleinere Bereiche statt.

d) Verteilung der Einzelmessungen auf die Streuungsbereiche und Größe der Streuungsbereiche (Tabellen)

Ergebnisse:

Während in den anfänglichen und späteren Stauungsstadien die typische Verteilung der Alveolengrößen mit eindeutigem Übergewicht im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ vorliegt, verlagert sich das Schwergewicht in der Phase der starken Ausweitung in den Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} + \sigma)$, worin sich wieder die ungewöhnlich starke unphysiologische Steigerung der Alveolenweite spiegelt. Wir finden somit den genau analogen Befund wie im Zentrum der gestauten Drüse, dessen funktioneller Hintergrund klar zutage liegt. Diese Verschiebung in die Überhöhung steht in Gegensatz zur Verteilung der Alveolen während der normalen Laktation und physiologischen Rückbildung.

Zusammenfassung

Die durchgeführten Untersuchungen lassen erkennen, daß die peripheren Alveolen in gleicher Weise wie die zentralen, jedoch im Ausmaß vermindert auf die Stauungsbelastung reagieren. Dieser quantitative Unterschied offenbart sich in einer Anzahl quantitativ-morphologischer Besonderheiten.

Milchstauung
Alveolenweite in der Peripherie
Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche

Stauungsstadium	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2 \sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2 \sigma$)	($\bar{x} + 2 \sigma$) bis ($\bar{x} + 3 \sigma$)	($\bar{x} - 2 \sigma$) bis ($\bar{x} - 3 \sigma$)
3 Std.	6	13	—	—	1	—
4 Std.	6	8	3	2	1	—
8 Std.	5	9	3	2	1	—
12 Std.	7	6	2	4	1	—
24 Std.	7	6	4	3	—	—
55 Std.	5	2	1	2	—	—
5 Tage	4	5	1	—	—	—
8 Tage	3	5	1	1	—	—
12 Tage	6	7	4	3	—	—
19 Tage	3	5	—	1	1	—

Milchstauung
Alveolenweite in der Peripherie
Streuungsbereiche der Einzelmessungen

Stauungsstadium	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2\sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2\sigma$)	($\bar{x} + 2\sigma$) bis ($\bar{x} + 3\sigma$)	($\bar{x} - 2\sigma$) bis ($\bar{x} - 3\sigma$)
3 Std.	16,42— 26,06	6,78— 16,42	26,06— 35,70	0—6,78	35,70— 52,12	—
4 Std.	19,71— 28,25	11,17— 19,71	28,25— 36,79	2,63— 11,17	36,79— 45,33	0—2,63
8 Std.	14,35— 21,06	7,64— 14,35	21,06— 27,76	0,94— 7,94	27,76— 34,47	0—0,94
12 Std.	23,12— 30,81	15,43— 23,12	30,81— 38,50	7,74— 15,43	38,50— 46,19	0,05— 7,74
24 Std.	37,98— 52,17	23,78— 37,98	52,17— 66,36	9,59— 23,78	66,36— 80,55	0—9,59
55 Std.	22,92— 34,02	11,83— 22,92	34,02— 45,11	0,73— 11,83	45,11— 56,21	0—0,73
5 Tage	14,64— 21,40	7,75— 14,64	21,40— 28,16	1,12— 7,15	28,16— 34,93	0—1,12
8 Tage	15,38— 20,42	10,33— 15,38	20,42— 25,46	5,29— 10,33	25,46— 30,51	0,25— 5,29
12 Tage	10,44— 15,04	5,83— 10,44	15,04— 19,64	1,09— 5,83	19,64— 24,24	0—1,09
19 Tage	17,43— 24,48	10,38— 17,43	24,48— 31,53	3,34— 10,38	31,53— 38,58	0—3,43

3. Verhältnis von Epithelhöhe und Alveolenweite im Zentrum

a) Mittelwerte

Befund:

Stauungszeit	Mittelwert	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Quotienten zweier aufeinander- folgender Stadien	Irrtumswahr- scheinlichkeit P, in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinander- folgender Stadien
3 Std.	0,056	± 0,006	0,031	4,2
4 Std.	0,087	± 0,014	0,037	1,1
8 Std.	0,050	± 0,004	0,007	43,0
12 Std.	0,057	± 0,007	0,003	73,3
24 Std.	0,054	± 0,005	0,002	87,4
55 Std.	0,056	± 0,009	0,007	76,7
5 Tage	0,051	± 0,011	0,008	52,6
8 Tage	0,043	± 0,006	0,002	86,0
12 Tage	0,045	± 0,005	0,185	0,0
19 Tage	0,230	± 0,050		

Es sind zwei klar abgrenzbare Phasen in der Verlaufsform der Verhältniswerte zu unterscheiden. Die erste ist charakterisiert durch weitgehendes Konstantbleiben der Werte, wobei von einer gewissen biologischen Schwankung abzusehen ist. Diese Phase umfaßt sämtliche gewählten Stauungszeiten mit Ausnahme der längsten, 19 Tage dauernden. Die zweite Phase, die mit diesem Stadium beginnt, trägt als Kennzeichen die beträchtliche Zunahme des Verhältniswertes. Mit einer Ausnahme zu Beginn der Stauung, der als individueller

Variation keine Bedeutung zukommt, sind in der ersten Phase die Stauungsstadien mit einem $P > 5\%$ nicht signifikant. Die zweite Phase dagegen ist mit $P < 1\%$ signifikant von der ersten Phase verschieden. —

Der wichtigste Unterschied zur normalen Laktation besteht darin, daß in der ersten Phase die Verhältniswerte der gestauten Drüse beträchtlich unter die der normal laktierenden abgesunken sind. Dem kleinsten Wert der normalen Laktation von 0,08 entspricht in der gestauten Drüse ein solcher von 0,043. In der zweiten Phase dagegen stimmen das letzte Stauungs- und das letzte Laktationsstadium miteinander überein. Hinzu tritt ein weiterer bemerkenswerter Unterschied. Während die Quotienten der normalen Laktation in langsamer kontinuierlicher Zunahme allmählich zum Endwert ansteigen, bleiben die Quotienten der Stauungsstadien zunächst auf gleicher Höhe und steigen zwischen dem 12. und 19. Tag der Stauung zu dem Wert an, der mit dem Endwert der normalen Laktation übereinstimmt. Zwei verschiedene Verlaufsformen der Quotienten führen also zu übereinstimmenden Endwerten (Abb. 8).

Deutung:

Die Konstanz der Verhältniswerte verdient besondere Beachtung, vor allem unter Berücksichtigung der Alveolenwerte, die den einen konstituierenden Faktor der Quotienten bilden. Entsprechend den früher gemachten Ausführungen über die verschiedenen Möglichkeiten der Zu- bzw. Abnahme des Verhältniswertes ist das Gleichbleiben der Quotienten während fast sämtlicher Stauungsstadien nicht von vornherein zu erwarten. Könnten wir doch bei der Analyse der Veränderungen der Alveolenweite zuerst ein allmähliches, dann ganz steiles Ansteigen der Alveolenweite herausarbeiten, dem ein ebenso steiler Abfall mit allmählichem Übergang zur anfänglichen Weite und sogar noch weiterer Abnahme des Alveolenwertes folgt. Unter diesen Voraussetzungen ist die Konstanz des Verhältniswertes nur bei gleichzeitigen Veränderungen der Epithelhöhe denkbar. Um das Gleichbleiben des Verhältniswertes zu erklären, muß gefolgert werden, daß der Zunahme der Alveolenweite eine verhältnismäßige Zunahme der Epithelhöhe parallel geht. Es ist also in der ersten Stauungsphase bis 24 Stunden eine im wesentlichen gleichbleibende Epithelhöhe anzunehmen, da auch die Alveolenweite im wesentlichen dieselbe bleibt.

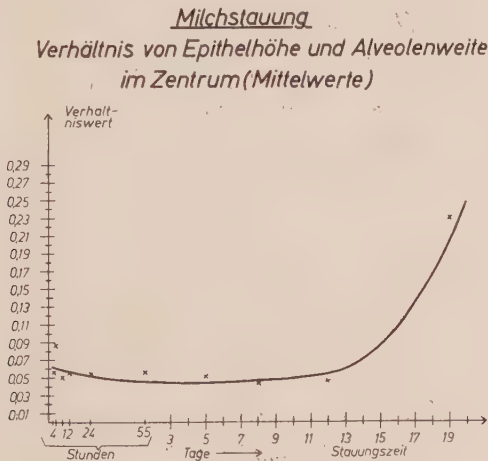


Abb. 8

Besondere Aufmerksamkeit verdient die 55stündige Stauung. Ein völlig mit den übrigen Quotienten übereinstimmender Verhältniswert steht einer fast um das Doppelte vergrößerten Alveolenweite gegenüber. Dieses schwer deutbare Ergebnis weist auf die überall vorhandene beträchtliche Variationsbreite hin, welche in den einzelnen Parenchymabschnitten die quantitativen Veränderungen in recht unterschiedlichem Grade ausprägt. — In

dem Verhältniswert des letzten Stauungsstadiums kündigt sich der Rückbildungsvorgang bereits an. Der Quotient von Epithelhöhe und Alveolenweite ist gegenüber allen Werten der vorangehenden Stauungsstadien angestiegen. Die zugehörige beträchtlich abgesunkene Alveolenweite ist in erster Linie für die Zunahme des Verhältniswertes verantwortlich zu machen. Veränderungen des Epithels sind aus dem Verhältniswert nicht unmittelbar ablesbar.

b) GröÙte und kleinste Werte

Befund:

Stauungsstadium	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
3 Std.	0,02	0,056	0,09
4 Std.	0,03	0,087	0,24
8 Std.	0,03	0,050	0,08
12 Std.	0,02	0,057	0,16
24 Std.	0,03	0,054	0,11
55 Std.	0,03	0,056	0,13
5 Tage	0,03	0,051	0,12
8 Tage	0,04	0,043	0,09
12 Tage	0,03	0,045	0,08
19 Tage	0,11	0,230	0,64

Auch die Analyse der Maximal- und Minimalwerte demonstriert die schon an den Mittelwerten sichtbar gewordene Gesetzmäßigkeit im Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite.

Der Minimalwert bleibt über sämtliche Stauungsstadien mit Ausnahme des letzten gleich, dasselbe gilt annähernd auch für die Maximalwerte. Bei letzteren fällt eine größere Unruhe der Werte im Vergleich mit den Minimalwerten auf. — Das letzte Stauungsstadium ist in seinem Minimal- und Maximalwert sehr scharf durch die Vergrößerung der Verhältniszahl von den vorausgehenden Stadien abgesetzt. Auch liegt die Größenzunahme des Maximalwertes weit über der des Minimalwertes. — Ziehen wir die entsprechenden Werte der normalen Laktation heran, so können wir zweierlei feststellen: Einmal liegen sämtliche Minimalquotienten im Größenbereich der normalen Laktation, während die Maximalwerte beträchtlich hinter denen der normalen Laktation zurückbleiben. — Sodann ist festzuhalten, daß der Quotient des letzten Stauungsstadiums, also bei 19tägiger Stauung, sowohl im Minimal- als auch im Maximalbereich zu einem Zeitpunkt erreicht wird, an dem während der normalen Laktation höchstens ganz geringe Anzeichen einer Involution zu erkennen sind. Die Werte des letzten Stauungsstadiums erscheinen in der normalen Laktation erst 30 Tage p. p.

Deutung:

Die Befunde zeigen, daß sich unter Stauungsbedingungen die Rückbildung erheblich schneller vollzieht als unter den Bedingungen der normalen Laktation. Es tritt ferner auch hier zutage, daß der untere Bereich der Alveolenveränderungen eine feste Grenze darstellt, während die obere Grenze weit fließender gestaltet ist und das morphologische Reservoir darstellt, in dem besondere Belastungen des Parenchyms aufgefangen werden.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen
Ergebnisse:

Stauungsstadium	Standardabweichung der Einzelmessungen
3 Std.	$\pm 0,027$
4 Std.	$\pm 0,062$
8 Std.	$\pm 0,020$
12 Std.	$\pm 0,032$
24 Std.	$\pm 0,022$
55 Std.	$\pm 0,028$
5 Tage	$\pm 0,035$
8 Tage	$\pm 0,020$
12 Tage	$\pm 0,021$
19 Tage	$\pm 0,158$

Auch die Streuungsgrößen der Einzelmessungen bieten das bekannte Bild. Einer über sämtliche Phasen der Stauung konstanten Streuungsbreite folgt eine starke Zunahme im letzten Stadium. — Im Vergleich mit den Streuungswerten der normalen Laktation fällt die beträchtliche Verminderung der Streuungsgröße unter Stauungsbedingungen auf. Jedoch stimmen die Streuungswerte des letzten Stauungsstadiums und des Endes der Laktation weitgehend miteinander überein.

Zusammenfassung

Die Analyse der Verhältniswerte führt zu dem Ergebnis, daß das Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite über sämtliche Stauungsstadien mit Ausnahme des letzten im wesentlichen konstant bleibt. Veränderungen von Epithelhöhe und Alveolenweite wirken in aufschlußreicher Weise beim Zustandekommen dieses Ergebnisses zusammen. Die beträchtliche Zunahme des Wertes im letzten Stauungsstadium ist überwiegend aus der Verkleinerung der Alveolenweite abzuleiten. Die entsprechenden Befunde drücken sich gleichsinnig im Verhalten der Maximal- und Minimalwerte und in den Änderungen der Streuungsgrößen aus.

4. Interstitium im Zentrum

a) Mittelwerte der Breite des Interstitiums

Befund:

Stauungsstadium	Mittelwert in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der Mittelwerte zweier aufeinander- folgender Stadien in μ	Irrtumswahr- scheinlichkeit P in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinander- folgender Stadien
3 Std.	1,66	$\pm 0,16$		
4 Std.	1,90	$\pm 0,35$	0,24	50,9
8 Std.	2,50	$\pm 0,44$	0,60	40,5
12 Std.	1,70	$\pm 0,23$	0,80	4,2
24 Std.	1,12	$\pm 0,08$	0,58	14,1
55 Std.	1,19	$\pm 0,10$	0,07	55,7
5 Tage	1,59	$\pm 0,22$	0,40	10,6
8 Tage	1,54	$\pm 0,23$	0,05	89,5
12 Tage	1,56	$\pm 0,15$	0,02	96,5
19 Tage	1,66	$\pm 0,19$	0,10	43,0

Die Mittelwerte der Breite des Interstitiums im Drüsenzentrum sind in drei deutlich unterscheidbare Gruppen gegliedert. Die erste, die Stauungsstadien bis zu 8 Stunden umfassende Gruppe ist durch die größte Breite des Interstitiums gekennzeichnet. In der 2. Gruppe mit einer Stauungsdauer von 12 bis 55 Stunden ist das Interstitium am schmalsten geworden. Es folgt die von den restlichen Stauungsstadien gebildete Gruppe, in der das Interstitium wieder beträchtlich zunimmt und im letzten Stadium die Anfangsbreite wieder erreicht. — Die Gegenüberstellung mit den Werten der Zwischengewebsbreite während der normalen Laktation läßt die starke Verschmälerung der Septen erkennen, die als Folge der Stauung eingetreten ist.

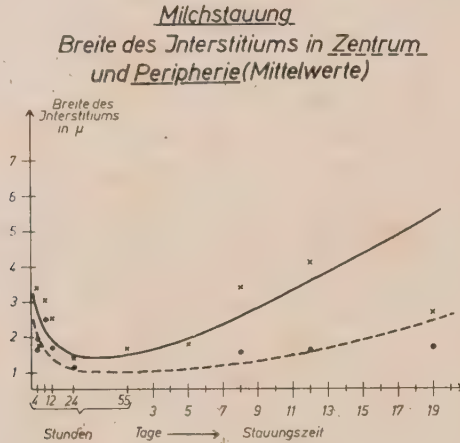


Abb. 9

In der Bezugnahme auf die Alveolenweiten im Zentrum der gestauten Drüse erweist sich die Dreiteilung der Bindegewebsbreite als das negative Korrelativ der Veränderungen der Alveolenweite. In großen Zügen entspricht einer Vergrößerung der Alveolenweite eine Verschmälerung des Interstitiums und umgekehrt. — Mit einer einzigen, den Übergang von der ersten zur zweiten Gruppe der Stauungswerte bestimmenden Ausnahme sind die Mittelwerte der Breite des Interstitiums mit $P > 5\%$ nicht signifikant voneinander verschieden. In Anbetracht der Kleinheit der in Frage stehenden Werte kommt diesem Befund jedoch keine ausschlaggebende Bedeutung zu (Abb. 9).

Deutung:

Die Erläuterung dieser phasenartigen Veränderungen der Bindegewebsbreite muß im Zusammenhang mit den Gedanken erfolgen, die zur Erklärung der annähernd gegensinnig verlaufenden Änderungen der Alveolengröße vorgebracht wurden. — In der zweiten Gruppe, die durch eine besonders starke Verschmälerung des Interstitiums charakterisiert ist, vollzieht sich die das physiologische Maß überschreitende Ausweitung der Alveolen, aus der schon rein mechanisch eine hochgradige Zusammendrängung des Interstitiums folgen muß. Hierbei ergibt sich nun das auffällige Faktum, daß diese starke Verschmälerung des Interstitiums bereits sichtbar wird, ehe die Ausweitung der Alveolen höhere Grade annimmt. Nach 24stündlicher Stauung steht einer noch normalen Alveolenweite ein verschmälertes Zwischengewebe gegenüber. Zur Erklärung dieses morphologischen Befundes ist daran zu denken, daß der Alveoleninnendruck noch vor dem Auftreten morphologisch faßbarer Veränderungen am Alveolengefüge auf das umgebende Gefäßbindegewebe Verschiebungen ausübt, die zu einer Verschmälerung des Interstitiums führen. Bereits der pro Alveole geringe Dehnungseffekt durch pralle Füllung einer sehr großen Anzahl nebeneinander liegender Alveolen kann durch Summation diese Verschmälerung der Septen hervorrufen.

Die morphologischen Verhältnisse der folgenden restlichen Stauungsstadien bieten das Bild einer sich langsam entwickelnden Involution. Eine fortschreitende Verkleinerung der Alveolenlumina wird begleitet von einem Wiederanstieg der Bindegewebsbreite, die jedoch nur langsam die Ausgangswerte am Anfang der Stauung erreicht.

b) GröÙte und kleinste Werte

Ergebnisse:

Stauungsstadium	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
3 Std.	0,76	1,66	2,84
4 Std.	0,73	1,90	3,66
8 Std.	1,22	2,50	6,14
12 Std.	0,89	1,70	3,30
24 Std.	0,56	1,12	2,11
55 Std.	0,59	1,19	1,78
5 Tage	1,06	1,59	3,23
8 Tage	0,79	1,54	3,37
12 Tage	1,07	1,56	2,14
19 Tage	1,09	1,66	3,20

An den Maximal- und Minimalwerten wiederholt sich die schon an den Mittelwerten hervorgetretene Dreiteilung im Verhalten des Zwischengewebes. Ferner erschließt die Analyse der kleinsten und größten Werte zusätzliche Einzelheiten des morphologischen Verhaltens, die sich im Mittelwert nicht aussprechen können. Wenn wir bei der Analyse der Mittelwerte feststellen konnten, daß in den längeren Stauungszeiten die Zunahme des Interstitiums nur mit Verzögerung erreicht wird, so erhalten wir durch die Betrachtung der Extremwerte nähere Einsicht in die Art des Zustandekommens. Wir erkennen, daß die GröÙe der Maximalwerte hierfür entscheidend ist, welche die Ausgangswerte nicht mehr erreichen, während die Minimalwerte diejenigen der Anfangsstadien der Stauung sogar übertreffen. — Im Vergleich mit den größten und kleinsten Werten der normalen Laktation fällt eine Abnahme der Maximalwerte und eine Zunahme der Minimalwerte unter den Bedingungen der Stauung auf.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Stauungsstadium	Standardabweichung der Einzelmessungen
3 Std.	$\pm 0,71$
4 Std.	$\pm 1,12$
8 Std.	$\pm 1,41$
12 Std.	$\pm 0,74$
24 Std.	$\pm 0,37$
55 Std.	$\pm 0,33$
5 Tage	$\pm 0,70$
8 Tage	$\pm 0,74$
12 Tage	$\pm 0,48$
19 Tage	$\pm 0,60$

Die bekannte Dreiteilung kehrt auch in der Streuung der Einzelmessungen wieder. Auf die im Bereich des Normalen sich bewegenden Streuungswerte folgt der steile Abfall der StreuungsgröÙe bis weit unter die Streuungswerte der normalen Laktation. Dann nimmt die StreuungsgröÙe langsam wieder zu, ohne jedoch die Anfangswerte ganz zu erreichen.

Zusammenfassung

Das Verhalten des Interstitiums in den zentralen Teilen der gestauten Drüse steht in allen wesentlichen Punkten in funktionellem Zusammenhang mit den zugehörigen Alveolen, der morphologisch in der Verschmälerung und reparativen Verbreiterung seinen Niederschlag findet. Die Betrachtung der Extremwerte und der Streuungsbreite bestätigt und bereichert in Einzelheiten das am Verhalten der Mittelwerte gewonnene Bild des morphologischen Wandels der Drüse unter den Bedingungen der Stauung.

5. Interstitium in der Peripherie

a) Mittelwerte der Breite des Interstitiums

Befund:

Stauungsstadium	Mittelwert in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der Mittelwerte zweier aufeinander- folgender Stadien in μ	Irrtumswahr- scheinlichkeit P in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinander- folgender Stadien
3 Std.	3,42	$\pm 0,31$	1,66	0,0
4 Std.	1,76	$\pm 0,29$	1,32	0,0
8 Std.	3,08	$\pm 0,24$	0,52	23,7
12 Std.	2,56	$\pm 0,37$	1,16	0,5
24 Std.	1,40	$\pm 0,19$	0,28	26,5
55 Std.	1,68	$\pm 0,16$	0,13	52,6
5 Tage	1,81	$\pm 0,12$	1,56	0,1
8 Tage	3,37	$\pm 0,48$	0,69	40,1
12 Tage	4,06	$\pm 0,66$	1,41	4,2
19 Tage	2,65	$\pm 0,21$		

Der ersten bis zur Stauungszeit von 12 Stunden reichenden Phase folgen die Stadien 24- und 55stündlicher Stauung, die durch eine besonders geringe Bindegewebsbreite gekennzeichnet sind. In den restlichen Stauungsstadien kehrt die Zwischengewebsbreite zu den Anfangswerten der Stauung zurück und geht teilweise nicht unbedeutend darüber hinaus. Insgesamt fällt eine beträchtliche individuelle Variation und Unruhe der Werte auf, die nicht zuletzt in der peripheren Lage der untersuchten Bezirke ihren Grund hat. Dies spiegelt sich auch in den P-Werten, in denen Signifikanz mit dem Fehlen der Signifikanz abwechselt. Von Bedeutung ist die klare Abgrenzung der zweiten von der ersten Stauungsphase durch $P < 1\%$.

Ein Blick auf die Breite des Interstitiums im Zentrum der gestauten Drüse lehrt, daß das Zwischengewebe in der Peripherie sehr beträchtlich verbreitert ist. — In der Gegenüberstellung mit den entsprechenden Werten der normalen Laktation ergibt sich, daß sämtliche Werte den Normbereich nicht verlassen. — Schließlich besteht noch zur korrespondierenden Alveolenweite in der Peripherie eine feste Beziehung insofern, als einer Vergrößerung der Alveolen durchweg eine Verschmälerung der Septen entspricht und umgekehrt (Abb. 9).

Deutung:

Die erhobenen Befunde weisen darauf hin, daß auch die Peripherie der gestauten Drüse grundsätzlich den gleichen morphologischen Veränderungen unterliegt wie das Zentrum. Die Feststellung, daß die Werte der Bindegewebsbreite ohne Ausnahme noch in den Bereich der Werte der normalen Laktation fallen, führt zu der Folgerung, daß die Auswirkungen der Stauung in der Drüsenperipherie keine größeren morphologischen Veränderungen hervorgerufen haben.

b) Größte und kleinste Werte

Befund:

Stauungsstadium	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
3 Std.	1,42	3,42	6,44
4 Std.	0,83	1,76	3,66
8 Std.	1,82	3,08	4,49
12 Std.	1,22	2,56	4,89
24 Std.	0,79	1,40	4,59
55 Std.	0,92	1,68	2,41
5 Tage	1,25	1,81	2,57
8 Tage	1,72	3,37	6,24
12 Tage	0,89	4,06	8,22
19 Tage	1,82	2,65	3,76

Am Bild der Maximal- und Minimalwerte fällt als erstes eine beträchtliche Variation der Werte auf, welche die Erkennung der zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeiten erschwert. Nichtsdestoweniger folgen die Werte den gleichen Prinzipien, wie sie bereits am Verhalten der Mittelwerte hervorgetreten sind. Die maximale Septumverschmälerung der 12 und 24 Stunden gestauten Drüse drückt sich, wenn auch nicht ganz so eindeutig wie am Mittelwert, auch an den Extremwerten aus. Die Zwischengewebswerte der letzten Stauungsstadien weisen gegenüber den anfänglichen annähernd gleiche Größe mit leichter Tendenz zur Zunahme auf, worin sie mit den Mittelwerten übereinstimmen. — Verglichen mit den Werten der normalen Laktation bewegen sich die Maximalwerte auf der gleichen Höhe, die Minimalwerte hingegen zeigen insgesamt eine die Minimalwerte der normalen Laktation übertreffende Größe.

Eine in die Augen fallende Differenz besteht zu den Extremwerten der Zwischengewebswerte im Zentrum. Die Werte aus der Peripherie liegen eindeutig über denen des Zentrums, wobei der Unterschied etwas stärker an den kleinsten als an den größten Werten ausgeprägt ist.

Deutung:

Die größere Breite des Zwischengewebes ist der Ausdruck für den peripher geringeren Stauungszustand. Der geringere Stauungsdruck führt zu einer geringeren Verschmälerung der Septen. Dies wird klar an den größeren Septen, die gegenüber denen des Zentrums eine beträchtliche Verkleinerung erfahren. In den kleineren Bindegewebsbereichen, die naturgemäß einen weit geringeren Spielraum für Stauungsveränderungen bieten, bewirkt dementsprechend die schwächere Stauung der Peripherie eine geringere Bindegewebsverschmälerung. — In dieses Bild fügt sich schließlich der Befund ein, daß die maximale Septumbreite im Vergleich zu dem entsprechenden Bereich der Laktation eine nur geringgradige Verschmälerung aufweist, worin sich die für die Drüsenperipherie geringgradige Stauungsbelastung ausdrückt. — Schwerverständlich ist jedoch die gegenüber den Minimalwerten der normalen Laktation eindeutige größere Breite der Minimalwerte unter Stauungsbedingungen. Der Schlüssel zum Verständnis bietet sich in dem Gedanken, daß schon die Alveolen unter normalen Füllungsbedingungen unter einem gewissen Druck stehen. Von den peripheren Teilen der gestauten Drüse kann das produzierte Sekret in die zum Zentrum hinführenden Ausführungsgänge verschoben werden, während dazu in den zentralen Abschnitten eine weit geringere Möglichkeit besteht. Dadurch ändert sich der Gewebsdruck in der Drüse, der die Breite der Septen beeinflusst. So finden sich notwendigerweise schmale komprimierte Septen zwischen ektatischen Alveolen, während breite Septen auf einen geringen Stauungsdruck schließen lassen.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Stauungsstadium	Standardabweichung der Einzelmessungen
3 Std.	$\pm 1,40$
4 Std.	$\pm 0,92$
8 Std.	$\pm 0,77$
12 Std.	$\pm 1,16$
24 Std.	$\pm 0,84$
55 Std.	$\pm 0,50$
5 Tage	$\pm 0,37$
8 Tage	$\pm 1,50$
12 Tage	$\pm 2,07$
19 Tage	$\pm 0,66$

Auch im Verhalten der Streuung der Einzelmessungen kehrt die Verlaufsform wieder, die bisher für das Verhalten des peripheren Interstitiums erarbeitet wurde. Wir finden die Senkung der Streuungsbreite in den mittleren Stauungsstadien, allerdings mit Verschiebung um ein Stadium nach rückwärts im Vergleich zu den Mittel- und Extremwerten. Verglichen mit den Streuungswerten der normalen Laktation sind die Streuungswerte größer geworden. Dies gilt in noch höherem Maße gegenüber der Streuungsbreite im Zentrum der gestauten Drüse.

Zusammenfassung

Die aus der Analyse der peripheren Interstitiumswerte gewonnenen Ergebnisse entsprechen im wesentlichen den am Drüsenzentrum erarbeiteten Befunden. Alle Größen, Mittelwerte, Extremwerte und Streuung sagen das Gleiche unter verschiedenen Aspekten aus und bereichern das allgemeine Bild um manche Einzelzüge. In den peripheren Abschnitten lassen sich mancherlei Variationen feststellen, die jedoch keine Abweichungen vom bekannten Prinzip der Milchstauung darstellen.

II. Infusionen: Die Milchdrüse unter vermehrtem Flüssigkeitsangebot

1. Alveolenweite im Zentrum

a) Mittelwerte der Alveolenweite

Befund:

Zeit nach Infusionsende	Durchschnittl. Alveolenweite in μ	Standard- abweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Alveolenweite zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahr- scheinlichkeit P in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinander- folgender Stadien
15 Min.	62,96	$\pm 4,56$		
30 Min.	88,62	$\pm 6,19$	26,34	45,4
60 Min.	93,42	$\pm 5,66$	4,82	58,0
120 Min.	103,59	$\pm 7,35$	10,17	28,2

In der Aufeinanderfolge der Mittelwerte aus ansteigenden Zeitabständen nach Infusionsende ist eine eindeutige Zunahme der Mittelwerte erkennbar, die jedoch nicht statistisch signifikant ist ($P > 5\%$). Jedoch spricht bereits das von Stadium zu Stadium kontinu-

ierliche Ansteigen im Sinne einer Infusionsfolge. — Im Vergleich mit den Mittelwerten der normalen Laktation erweisen sich die Werte der unter erhöhtem Flüssigkeitsangebot stehenden Drüse als eindeutig vergrößert. — Bestimmen wir schließlich noch den morphologischen Standort gegenüber der gestauten Drüse, so ergibt sich, daß die Mittelwerte der unter Infusionseinfluß stehenden Drüse weit hinter denen der gestauten Drüse zurückbleiben. Somit erhält die flüssigkeitsangereicherte Drüse ihre histometrische Stellung zwischen der normal laktierenden und der gestauten Drüse (Abb. 10).

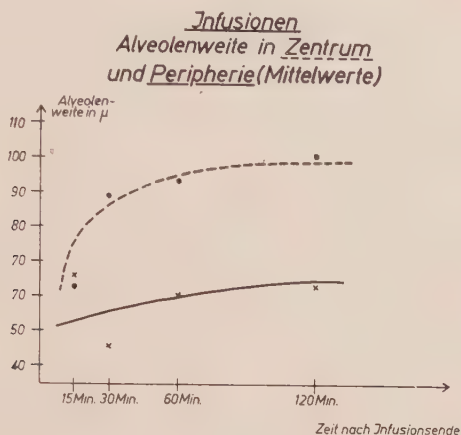


Abb. 10

Als-Folge des experimentellen Angebotes von Flüssigkeit nimmt die Milchdrüse große Flüssigkeitsmengen auf, die intraalveolär und, wie die folgenden Untersuchungen zeigen werden, auch im Interstitium abgelagert werden.

Die laktierende Mamma reagiert also auf das erhöhte Flüssigkeitsangebot mit einer Volumenzunahme, die sich im zweidimensionalen Aspekt in einer Verbreiterung des Interstitiums und in einer Größenzunahme der Alveolen ausdrückt.

Die Verbreiterung des Interstitiums, die bereits makroskopisch zu dem Bilde einer „aufgeschwemmten Drüse“ führte, ist Folge eines Flüssigkeitsaustritts aus dem Gefäßsystem. Diese Flüssigkeitsmengen werden vom Drüsenparenchym zumindest partiell resorbiert und gelangen in die Alveolenlumina. Inwieweit ein Einbau des Peristons oder dessen Bestandteile in die Milch erfolgt, wurde nicht untersucht. Morphologisch gewannen wir den Eindruck, daß die Milch in den Alveolen nach der Flüssigkeitsaufnahme „verwässert“ war.

Beachtung verdient der Zeitpunkt, zu dem sich die Zeichen erhöhter Flüssigkeitszufuhr und die Reaktion der Drüse einstellen. Nach 30 Minuten zeigen sich die ersten lichtmikroskopisch faßbaren reaktiven Veränderungen, während in der Zeit vorher (15 Minuten nach Infusionsende) noch keine geweblichen Reaktionen bemerkbar sind. — Im Vergleich zur Stauung ist hervorzuheben, daß die erhöhte Flüssigkeitszufuhr nicht so stark in die Funktion der Drüse eingreift wie die Stauung. Die Infusion hält sich an die physiologischen Gegebenheiten und wirkt durch Überlastung und Überbeanspruchung der vorgegebenen physiologischen Bahnen, während die Stauung einen ausgesprochen unphysiologischen Eingriff darstellt.

b) Größter und kleinster Wert

Befund:

Zeit nach Infusionsende	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
15 Min.	47,25	62,96	155,75
30 Min.	36,75	88,62	157,15
60 Min.	35,35	93,42	149,80
120 Min.	36,75	103,59	208,95

Die Analyse der Extremwerte ergibt einige unerwartete Befunde. Zunächst ist hervorzuheben, daß die Minimalwerte in sämtlichen Stadien annähernd die gleiche Größe aufweisen, während die Maximalwerte in den ersten 3 Stadien gleichfalls konstant bleiben und erst nach 120 Minuten eine beträchtliche Steigerung der maximalen Alveolenweite auftritt. — Überraschend gestaltet sich auch der Vergleich mit den Normalwerten der Laktation. Liegen doch die Minimalwerte beträchtlich über den dort gefundenen Werten, während die Maximalwerte sich im Bereich der analogen Werte der normalen Laktation bewegen, ja sogar geringfügig darunter zurückbleiben. — Erwartungsgemäß liegen die Extremwerte der erhöhten Flüssigkeitszufuhr ausgesetzten Drüse weit unter den entsprechenden Werten der gestauten Drüse.

Deutung:

Das Verhalten der Extremwerte gestattet Einblicke in die besondere Art, in der die erhöhten Mittelwerte zustande kommen. Diese Erhöhung erfolgt im Bereich der Minimalwerte teilweise durch eine Steigerung der absoluten Alveolengröße, was jedoch quantitativ von geringerer Bedeutung ist. Wichtiger ist die Tatsache, daß der maximale Alveolendurchmesser konstant bleibt und die obere Grenze nicht heraufgesetzt wird. Hier wird der besondere Modus erkennbar, nach dem sich die quantitativen Veränderungen der Alveolen unter erhöhter Flüssigkeitszufuhr vollziehen. Die physiologische Maximal- und Minimalgrenze wird nicht bzw. geringgradig nach oben verschoben.

Diese Alveolenvergrößerung innerhalb der physiologischen oberen und unteren Grenze drückt sich in der Erhöhung des Mittelwertes aus. Die Reaktion auf das vermehrte Flüssigkeitsangebot wirkt sich zuerst an den kleineren Alveolen aus, die eine weit geringere Kapazität besitzen als die größeren und so am frühesten genötigt sind, durch eine Ausweitung die großen Sekretmengen aufzunehmen. Je nach Größe und Fassungsvermögen unterliegen die anderen Alveolen nacheinander denselben Veränderungen, zuletzt die größten mit dem umfangreichsten Fassungsvermögen. Auf diese Weise muß die Entstehung des quantitativ-morphologischen Bildes gedacht werden, das sich aus der Analyse der Maximal- und Minimalwerte ergibt.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Zeit nach Infusionsende	Standardabweichung der Einzelmessungen
15 Min.	$\pm 25,13$
30 Min.	$\pm 33,91$
60 Min.	$\pm 31,01$
120 Min.	$\pm 40,26$

Mit wachsendem Zeitabstand nach Infusionsende steigt auch die Streuungsgröße an, bleibt jedoch beträchtlich hinter den entsprechenden Werten der normalen Laktation zurück. Ebensovienig vermögen die Streuungswerte diejenigen der gestauten Drüse zu erreichen, zu denen der Größenabstand noch weit höher ist.

d) Verteilung der Einzelmessungen auf die Streuungsbereiche und Größe der Streuungsbereiche (Tabellen)

Befund:

Die Verteilung der Einzelmessungen auf die Streuungsbereiche $\bar{x}$ bis $(\bar{x} \pm \sigma)$, welche die meiste morphologische Aussagekraft besitzt, ist nicht einheitlich. Der gleichmäßigen

Infusionen
Alveolenweite im Zentrum
Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche

Zeit nach Infusionsende	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2 \sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2 \sigma$)	($\bar{x} + 2 \sigma$) bis ($\bar{x} + 3 \sigma$)	($\bar{x} - 2 \sigma$) bis ($\bar{x} - 3 \sigma$)
15 Min.	11	11	2	5	1	—
30 Min.	8	13	4	4	1	—
60 Min.	13	9	4	4	—	—
120 Min.	9	11	5	4	1	—

Infusionen
Alveolenweite im Zentrum
Streuungsbereiche der Einzelmessungen

Zeit nach Infusionsende	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} + \sigma$)	$\bar{x}$ bis ($\bar{x} - \sigma$)	($\bar{x} + \sigma$) bis ($\bar{x} + 2 \sigma$)	($\bar{x} - \sigma$) bis ($\bar{x} - 2 \sigma$)	($\bar{x} + 2 \sigma$) bis ($\bar{x} + 3 \sigma$)	($\bar{x} - 2 \sigma$) bis ($\bar{x} - 3 \sigma$)
15 Min.	82,96— 107,95	57,97— 82,96	107,95— 132,94	32,98— 57,97	132,94— 157,93	7,99— 32,98
30 Min.	88,82— 122,73	54,91— 88,82	122,73— 156,64	21,00— 54,91	156,64— 190,54	0—21,01
60 Min.	93,42— 124,43	62,41— 93,42	124,43— 155,44	31,40— 62,41	155,44— 186,46	0,39— 31,40
120 Min.	103,46— 143,72	63,20— 103,46	143,72— 183,99	22,93— 63,20	183,99— 224,25	0—22,93

Verteilung der Einzelmessungen im ersten Stadium folgt im zweiten Stadium ein klares Übergewicht im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$, das sich im nächsten Stadium in den Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} + \sigma)$ verlagert, um im letzten Stadium in den Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$, wenn auch weniger ausgeprägt, zurückpendeln. — Die Verteilung der Einzelmessungen während der normalen Laktation ist durch das eindeutige Überwiegen $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ gekennzeichnet. Auch die gestaute Drüse folgt diesem Verhalten, allerdings mit der charakteristischen Ausnahme, daß sich in den Stadien der maximalen Ausweitung die Alveolen in den Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} + \sigma)$ verlagern.

Deutung:

Die Verhältnisse unter Stauungsbedingungen liefern den Schlüssel auch zum Verständnis des Verteilungsmodus der Werte, der an der unter erhöhter Flüssigkeitszufuhr stehenden Drüse zur Ausbildung kommt. Das Übergewicht der Werte im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ ist auch für die unter Infusionen stehende Drüse als das Normale anzunehmen. Die gleichmäßige Verteilung auf beide Bereiche und die Konzentration der Werte im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} + \sigma)$ müssen als Folgen der starken Flüssigkeitszufuhr verstanden werden, die stauungsähnliche Bilder hervorruft. Die mangelnde Einheitlichkeit des statistischen Bildes, die vor allem darin zum Ausdruck kommt, daß im letzten Stadium, in dem sich die Infusionsfolgen eigentlich am deutlichsten ausprägen sollten, die Mehrzahl der Werte sich im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ häuft, ist darauf zu beziehen, daß die zugeführte Flüssigkeitsmenge in weit geringerem Maße unphysiologische Reaktionen des Parenchyms hervorruft als die Stauung.

Zusammenfassung

Die durchschnittliche Alveolenweite erfährt unter gesteigerter Flüssigkeitszufuhr eine eindeutige Vergrößerung. Diese vollzieht sich innerhalb konstant bleibender bzw. nur geringfügig veränderter Maximal- und Minimalwerte. Die zunehmende Differenzierung der einzelnen Alveolen untereinander manifestiert sich in der steigenden Streuungsgröße. Die Verteilung der Meßwerte auf die einzelnen Streuungsbereiche ist der adäquate Ausdruck für die Überschreitung der normalen Alveolengröße, in ihrer Uneinheitlichkeit typisch für die nur teilweise den Rahmen des Physiologischen sprengenden Vorgänge.

2. Alveolenweite in der Peripherie

a) Mittelwerte der Alveolenweite

Befund:

Zeit nach Infusionsende	Durchschnittl. Alveolenweite in μ	Standardabweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Alveolenweite zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahrscheinlichkeit P in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
15 Min.	66,03	$\pm 5,15$		
30 Min.	45,96	$\pm 2,22$	20,07	0,0
60 Min.	60,63	$\pm 3,57$	14,67	0,0
120 Min.	63,11	$\pm 4,08$	2,48	65,5

Die Mittelwerte der peripheren Alveolenweite zeigen in sämtlichen Stadien ungefähr die gleiche Größe. Im Vergleich zur Alveolenweite im Zentrum sind die peripheren Alveolenwerte beträchtlich abgesunken. Eine Gegenüberstellung mit den Werten der normalen Laktation ergibt, daß die Werte über den vergleichbaren der normal laktierenden Drüse liegen. — Von den Mittelwerten der gestauten Drüse ist nur der Spitzenwert erheblich größer, während die übrigen Werte annähernd miteinander übereinstimmen (Abb. 10).

Deutung:

Der Versuch einer Erklärung dieser Befunde muß von der früher gemachten Voraussetzung ausgehen, daß die Überflutung der Drüse mit Flüssigkeit auf physiologischen Wegen verläuft und auch von der Drüse überwiegend mit physiologischen Mechanismen bewältigt wird. Die erhöhte Sekretion führt zuerst an den kleinen Alveolen zu Veränderungen und, da in der Peripherie die kleineren überwiegen, werden hier die Vorgänge früher sichtbar. Hieraus erklärt sich auch, daß bereits im ersten Stadium der endgültige Zustand erreicht ist, der sich auch in den späteren Stadien nicht mehr ändert.

b) Größte und kleinste Werte

Befund:

Zeit nach Infusionsende	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
15 Min.	22,05	66,03	135,10
30 Min.	26,95	45,96	67,20
60 Min.	26,60	60,63	95,55
120 Min.	36,75	63,11	116,90

In der Aufeinanderfolge der Minimalwerte zeichnet sich ein geringes Ansteigen in den späteren Stadien ab, dem jedoch kein solches der Maximalwerte parallel geht. Diese zeigen eine größere Variabilität, die sogar den Eindruck einer Verkleinerung der Maximalwerte in den späteren Stadien gewinnen läßt. Viel näher liegt jedoch die Annahme einfacher individueller Variation. — Wie zu erwarten, sind sowohl die minimalen als auch die maxi-

malen Extremwerte gegenüber den zentralen eindeutig verkleinert. — Die Prüfung an den Werten der normalen Laktation zeigt die kleinsten Werte beträchtlich über den normalen Minimalwerten liegend, die größten Werte ungefähr in gleicher Höhe oder etwas darunter. — Im Vergleich mit den peripheren Extremwerten der Stauung wird sichtbar, daß die Minimalwerte mit den minimalen Stauungswerten im wesentlichen übereinstimmen, die Maximalwerte teils unter die Maximalwerte der Stauung zurückfallen, teils sich in der gleichen Größenordnung bewegen.

Deutung:

Die Betrachtung der Minimalwerte zeigt ein Faktum auf, das in den Mittelwerten verdeckt ist. Auch in der Peripherie findet eine fortschreitende Vergrößerung der Alveolenweite statt. Besonders charakteristisch ist, daß diese Veränderungen nur im Bereich der kleineren Alveolenweiten vor sich gehen, während der Bereich der Maximalwerte weitgehend konstant bleibt.

Hier liegt auch der Grund, weshalb die Mittelwerte keine Veränderungen erkennen lassen. Dieser Befund fügt sich in unsere Interpretation ein, nach der sich die Infusionsveränderungen relativ stärker im Bereich der kleineren Alveolen manifestieren. Die Vergrößerung der Minimalwerte sowohl gegenüber den Normalwerten der laktierenden als auch gegenüber den Werten der gestauten Drüse läßt keinen anderen Schluß zu, zumal die Maximalwerte keinerlei Besonderheiten gegenüber diesen Versuchsgruppen aufweisen. Hierin wird zugleich ein grundlegender Unterschied zwischen den Folgen und damit auch der Wirkungsweise der Infusionsbelastung und Stauung der Drüse faßbar. Beide wirken sozusagen von entgegengesetzten Richtungen her auf das Drüsenparenchym ein. Die Stauung ist ein ausgesprochen pathologischer Vorgang, während die Infusion durch eine Überbeanspruchung der physiologischen Kapazität wirkt. Die Folgen der Infusion zeigen sich stärker in den kleineren Alveolenbereichen und damit in stärkerem Maße in der Peripherie, die Stauungsfolgen hingegen sind ausgeprägter an den größeren Alveolen und treten weit stärker im Drüsenzentrum in Erscheinung.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Zeit nach Infusionsende	Standardabweichung der Einzelmessungen
15 Min.	$\pm 28,28$
30 Min.	$\pm 12,18$
60 Min.	$\pm 19,54$
120 Min.	$\pm 22,38$

Der kürzeste Zeitabschnitt nach Infusionsende ist durch den höchsten Streuungswert gekennzeichnet, dem uneinheitlich in individueller Variation niedrigere Werte folgen. — Verglichen mit der Streuung im Zentrum sind die peripheren Werte erheblich geringer.

Wie die Gegenüberstellung mit den Werten der normalen Laktation jedoch erkennen läßt, liegen diese Werte mit Ausnahme desjenigen des 2. Stadiums im Normalbereich der laktierenden Drüse. Lediglich dieser Wert ist beträchtlich kleiner als die dort ermittelten Werte. — Hinter den vergleichbaren Werten der gestauten Drüse bleiben die Streuungswerte erheblich im Rückstand.

d) Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche und Größe der Streubereiche (Tabellen)

Befund:

Die Verteilung der Einzelmessungen auf die vor allem aufschlußreichen Streuungsbereiche $\bar{x}$ bis $(\bar{x} \pm \sigma)$ zeigt das eindeutige Überwiegen im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$. Nur im 3. Stadium verteilen sich die Werte gleichmäßig auf beide Streuungsbereiche. Die Anzahl

der Messungen, die in den Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ fallen, nimmt im Verlauf der vier Stadien ab. Damit stimmt diese Streuungsverteilung mit derjenigen während der normalen Laktation überein, während sie von dem Streuungsverhalten der unter Flüssigkeitszufuhr stehenden Drüse im Zentrum und noch mehr vom Verhalten der gestauten Drüse abweicht.

Deutung:

Die Erläuterung dieses Befunds kann sich auf die Feststellung beschränken, daß diese mit dem Normalverhalten übereinstimmende Verteilung der Werte als Zeichen dafür genommen werden kann, daß die durch die Infusion hervorgerufenen quantitativ-morphologischen Veränderungen an den Alveolen in der Peripherie im ganzen gesehen beträchtlich geringer sind als im Zentrum und an der gestauten Drüse, so daß sie sich in der Streuungsverteilung nicht eindeutig niederschlagen können. Nichtsdestoweniger kündigt aber die von Stadium zu Stadium abnehmende Häufung der Werte im Bereich $\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$ die gleiche Entwicklung an, wie sie in ausgeprägter Form im Zentrum und an der gestauten Drüse offenbar wird.

Infusionen
Alveolenweite in der Peripherie
Verteilung der Einzelmessungen auf die einzelnen Streuungsbereiche

Zeit nach Infusionsende	$\bar{x}$ bis $(\bar{x} + \sigma)$	$\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$	$(\bar{x} + \sigma)$ bis $(\bar{x} + 2 \sigma)$	$(\bar{x} - \sigma)$ bis $(\bar{x} - 2 \sigma)$	$(\bar{x} + 2 \sigma)$ bis $(\bar{x} + 3 \sigma)$	$(\bar{x} - 2 \sigma)$ bis $(\bar{x} - 3 \sigma)$
15 Min.	5	17	5	2	1	—
30 Min.	5	14	8	3	—	—
60 Min.	10	10	5	5	—	—
120 Min.	10	12	2	4	2	—

Infusionen
Alveolenweite in der Peripherie
Streuungsbereiche der Einzelmessungen

Zeit nach Infusionsende	$\bar{x}$ bis $(\bar{x} + \sigma)$	$\bar{x}$ bis $(\bar{x} - \sigma)$	$(\bar{x} + \sigma)$ bis $(\bar{x} + 2 \sigma)$	$(\bar{x} - \sigma)$ bis $(\bar{x} - 2 \sigma)$	$(\bar{x} + 2 \sigma)$ bis $(\bar{x} + 3 \sigma)$	$(\bar{x} - 2 \sigma)$ bis $(\bar{x} - 3 \sigma)$
15 Min.	66,03—	37,75—	94,32—	9,47—	122,60—	0—9,47
	94,32	66,03	122,60	37,75	150,89	
30 Min.	45,96—	33,78—	58,13—	21,60—	70,31—	9,43—
	58,13	45,96	70,31	33,78	82,48	21,60
60 Min.	60,63—	41,09—	80,17—	21,54—	99,72—	1,90—
	80,17	60,63	99,72	41,09	119,26	21,54
120 Min.	63,11—	40,73—	85,48—	18,36—	107,85—	0—18,36
	85,48	63,11	107,85	40,73	130,22	

Zusammenfassung

Die Alveolenweite der Drüsenperipherie nimmt in geringerem Maße zu als die des Drüsenzentrums. Dabei ändert sich die bereits im ersten Stadium erreichte Größe nur noch wenig. Am Verhalten der Minimalwerte ist jedoch eine fortschreitende Wandlung im Sinne einer durch Flüssigkeitszufuhr hervorgerufenen Zunahme der Alveolengröße erkennbar. In der gleichbleibend geringen Streuungsgröße spricht sich die schwächere Auswirkung der Flüssigkeitsbelastung in der Drüsenperipherie durch die Infusionen aus. Die einseitige Vergrößerung der Minimalwerte legt den Schluß nahe, daß vorwiegend die Bereiche der kleineren Alveolen von den Veränderungen erfaßt sind. Diese deuten sich auch in der Verteilung der Werte auf die einzelnen Streuungsbereiche an.

3. Verhältnis von Epithelhöhe und Alveolenweite im Zentrum

a) Mittelwerte

Ergebnisse:

Zeit nach Infusionsende	Mittelwert	Standardabweichung des Mittelwerts	Differenz der durchschnittl. Quotienten zweier aufeinanderfolgender Stadien	Irrtumswahrscheinlichkeit P in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
15 Min.	0,095	$\pm 0,016$		
30 Min.	0,118	$\pm 0,010$	0,023	21,0
60 Min.	0,102	$\pm 0,006$	0,016	16,9
120 Min.	0,144	$\pm 0,018$	0,042	4,6

Der Quotient Epithelhöhe — Alveolenweite läßt eine mit den Zeitabständen nach Infusionsende fortschreitende geringe Vergrößerung erkennen, der jedoch mit einer Ausnahme bei einem $P > 5\%$ die Signifikanz fehlt. Insgesamt bewegen sich die Werte im Normalbereich der Laktation. Dieser Befund beinhaltet zugleich, daß die Werte gegenüber den Quotienten der gestauten Drüse im Durchschnitt erheblich vergrößert sind (Abb. 11).

Infusionen
Verhältnis von Epithelhöhe und Alveolenweite
im Zentrum (Mittelwerte)

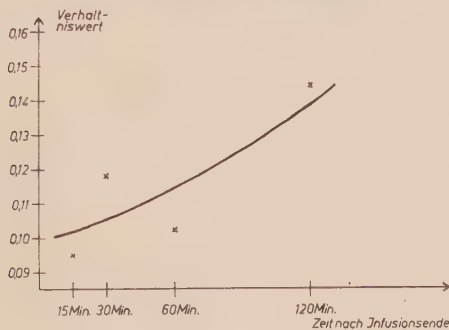


Abb. 11

b) GröÙte und kleinste Werte

Ergebnisse:

Zeit nach Infusionsende	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
15 Min.	0,03	0,095	0,44
30 Min.	0,06	0,118	0,29
60 Min.	0,05	0,102	0,18
120 Min.	0,09	0,144	0,45

Die Minimalwerte zeigen eine geringe Zunahme der Quotienten, die jedoch, wie auch die Verschiedenheit der Maximalwerte, als individuelle Variation zu betrachten ist, da die gesicherte kontinuierliche Zunahme der Alveolenweite einer Vergrößerung der Quotien-

ten allein schon mathematisch zuwiderläuft. Somit ist also bei der Erläuterung der Befunde davon auszugehen, daß, abgesehen von individueller Variation, das *Verhältnis der Epithelhöhe zur Alveolenweite im wesentlichen konstant bleibt*. — Die Werte liegen ferner im Normbereich der Laktation, womit auch ausgesagt ist, daß die Werte gegenüber denen der gestauten Drüse erhöht sind.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Zeit nach Infusionsende	Standardabweichung der Einzelmessungen
15 Min.	$\pm 0,085$
30 Min.	$\pm 0,053$
60 Min.	$\pm 0,034$
120 Min.	$\pm 0,097$

Unter Berücksichtigung des Anfangs- und Endwertes muß auch die Streuungsgröße als in sämtlichen Stadien annähernd konstant angesehen werden. Die Werte fallen in den Normbereich der Laktation und sind etwas größer als die Streuungswerte der gestauten Drüse.

Zusammenfassung

Sämtliche analysierten Werte: Mittelwerte, Extremwerte und Streuungsgröße der Einzelmessungen stimmen weitgehend mit den Werten der normal laktierenden Drüse überein. Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß das *Verhältnis Epithelhöhe — Alveolenweite sich nicht in nennenswerter Weise verändert*. Ein zusätzliches großes Flüssigkeitsangebot in der angegebenen Höhe ruft keine größeren pathologischen Reaktionen hervor und wird überwiegend auf physiologischem Wege bewältigt.

4. Interstitium im Zentrum

a) Mittelwerte der Breite des Interstitiums

Befund:

Zeit nach Infusionsende	Mittelwert in μ	Standardabweichung des Mittelwerts	Differenz der Mittelwerte zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahrscheinlichkeit P in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
15 Min.	1,97	$\pm 0,21$		
30 Min.	3,28	$\pm 0,18$	1,31	0,0
60 Min.	3,50	$\pm 0,16$	0,22	39,1
120 Min.	3,11	$\pm 0,15$	0,39	8,5

Obwohl eine signifikante Verschiedenheit der Werte nur teilweise besteht, ist eine Zunahme der Mittelwerte in wachsenden Zeitabständen nach Infusionsende erkennbar. — Gemessen an den Mittelwerten der normal laktierenden Drüse ist die *mittlere Bindegewebsbreite eindeutig vergrößert*. Ähnlich hohe Werte werden im Verlauf der Laktation an der Milchdrüse nur in dem Endstadium 30 Tage p. p. beobachtet. Der zahlenmäßige Abstand zur mittleren Breite des Zwischengewebes unter Stauungsbedingungen ist noch beträchtlich größer als zu den Normalwerten der Laktation (Abb. 12).

Deutung:

Die Ursache der Verbreiterung der Interalveolarsepten ist die Aufnahme unphysiologisch großer Flüssigkeitsmengen aus den Kapillaren, die teilweise ödematösen Charakter annimmt. Sie läuft also der Vergrößerung der Alveolenweite als gleichsinniger Vorgang parallel, der die übliche Wechselwirkung zwischen Alveolen und Interstitium aufhebt. *Alveolen und Zwischengewebe verbreitern sich gleichzeitig.* Dabei ist leicht ersichtlich, daß sie sich unter rein mechanischen Gesichtspunkten gegenseitig hemmen und die Ausdehnungsfähigkeit nicht voll zur Wirkung kommen lassen.

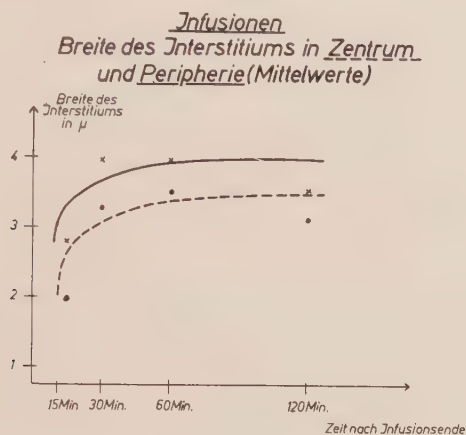


Abb. 12

Als Folgeerscheinung der Flüssigkeitsfülle in den Gefäßen finden sich im mikroskopischen Bild die Arteriolen und Kapillaren stark erweitert, so daß die unter Normalbedingungen nur spärlich sichtbaren Gefäße in großer Zahl im Blickfeld erscheinen.

b) Größte und kleinste Werte

Befund:

Zeit nach Infusionsende	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
15 Min.	0,56	1,97	5,58
30 Min.	1,32	3,28	5,35
60 Min.	1,91	3,50	5,35
120 Min.	0,99	3,11	4,62

Wenn auch mit beträchtlicher individueller Variation läßt sich im Verlauf der Minimalwerte eine stärkere Zunahme der Bindegewebsbreite erkennen, während im Verlauf der Maximalwerte die Zunahme fehlt. — Gemessen an den Extremwerten der normalen Laktation haben sowohl die Minimal- als auch die Maximalwerte erheblich zugenommen, gegenüber den Extremwerten der gestauten Drüse ist die Zunahme noch ausgesprochener.

Deutung:

Beachtung verdient der Befund, daß im Bereich der Minimalwerte eine merkbare Zunahme in den einzelnen Stadien stattfindet, während die Maximalwerte im wesentlichen konstant bleiben. — Eine Unsicherheit besteht hinsichtlich der Werte des letzten Stadiums. Anstelle einer Verminderung der Extremwerte durch individuelle Variation, die in geringerem Ausmaß auch im Mittelwert zum Ausdruck kommt, ist anzunehmen, daß 120

Minuten nach Infusionsende ein Teil der im Interstitium gestauten Flüssigkeit in die Alveolenlumina abtransportiert wurde, so daß sich die Flüssigkeitsentlastung des Interstitiums in einer Verminderung der Zwischengewebsbreite kundgibt.

Die gleichbleibenden Werte im Maximalbereich erklären sich dadurch, daß die breiteren Zwischengewebssepten von Natur aus eine größere Flüssigkeitsmenge aufnehmen können, ohne dadurch sofort einer erkennbaren Quellung zu unterliegen, als die schmälere Septen. Bei ihnen muß eine Flüssigkeitsmenge, die in den breiten Septen noch keine morphologischen Auswirkungen zeigt, bereits zu einer ödematösen Verbreiterung führen.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Zeit nach Infusionsende	Standardabweichung der Einzelmessungen
15 Min.	$\pm 1,13$
30 Min.	$\pm 1,00$
60 Min.	$\pm 0,90$
120 Min.	$\pm 0,84$

Die Streuung der Einzelmessungen bietet in der kontinuierlichen Abnahme der Streuungswerte in wachsenden Zeitabständen nach Infusionsende ein klares Bild. — Am Vergleich mit den Werten der normalen Laktation wird sichtbar, daß der Anfangswert erheblich über den Normalwerten liegt und in den folgenden Stadien allmählich in den Normbereich der späteren Stadien der Laktation absinkt, den absolut niedrigsten Normalwert jedoch nicht erreicht. — Weiterhin besteht Übereinstimmung mit den Anfangswerten der gestauten Drüse, deren Werte dann aber weit unter die hier in Frage stehenden absinken.

Zusammenfassung

Der Ausweitung der Alveolen im Zentrum der unter erhöhter Flüssigkeitszufuhr stehenden Drüse läuft eine zunehmende Verbreiterung des Interstitiums parallel, die erheblich über den Normalwerten der laktierenden Drüse liegt. Die Zwischengewebsverbreiterung im Minimal- und Maximalbereich stellt bei äußerer Gleichartigkeit des morphologischen Erscheinungsbildes einen funktionell verschiedenen Vorgang dar, dessen Differenzierung an feineren Unterschieden möglich ist. Die Streuungsbreite der Einzelmessungen fällt von der anfänglichen Überhöhung auf die physiologische Norm ab, was gleichfalls in funktionell-morphologischen Reaktionen auf die große Flüssigkeitszufuhr seine Begründung findet.

5. Interstitium in der Peripherie

a) Mittelwerte der Breite des Interstitiums

Ergebnisse:

Zeit nach Infusionsende	Mittelwert in μ	Standardabweichung des Mittelwerts	Differenz der Mittelwerte zweier aufeinanderfolgender Stadien in μ	Irrtumswahrscheinlichkeit P in % der Prüfung der Differenz zweier aufeinanderfolgender Stadien
15 Min.	2,79	$\pm 0,24$		
30 Min.	3,96	$\pm 0,17$	1,17	0,0
60 Min.	3,96	$\pm 0,19$	0,00	99,3
120 Min.	3,54	$\pm 0,11$	0,42	5,5

Bei nur teilweiser Signifikanz der Werte läßt sich aus der Verlaufsform der Werte eine, wenn auch unsystematische Steigerung ablesen, die im letzten Stadium von einer Abnahme abgelöst wird. — Im Vergleich mit der Breite des Interstitiums im Zentrum zeigt sich eine starke Zunahme der Werte in der Peripherie. Ferner entspricht die Verlaufsform derjenigen des Zentrums. — Das Verhältnis der Mittelwerte zu den Werten der normal laktierenden und der gestauten Drüse ist durch Übereinstimmung in den späteren Stadien der normalen Laktation und den Anfangs- und Endstadien der Milchstauung gekennzeichnet (Abb. 12).

b) Größte und kleinste Werte

Ergebnisse:

Zeit nach Infusionsende	kleinster Wert	Mittelwert	größter Wert
15 Min.	1,09	2,79	6,17
30 Min.	2,77	3,96	6,73
60 Min.	2,08	3,96	6,14
120 Min.	2,31	3,54	4,52

Die Werte im Minimalbereich zeigen eine Zunahme in allen Zeitabständen nach Infusionsende, die Werte im Maximalbereich sind durch das Konstantbleiben in den ersten drei Stadien und die Verringerung der größten Breite im längsten Zeitabschnitt nach Infusionsende gekennzeichnet. Sowohl Minimal- als auch Maximalwerte haben gegenüber den Werten des Zentrums beträchtlich zugenommen. — Gegenüber der gestauten Drüse besteht ein differenzierteres Verhalten: Im Minimalbereich liegen sämtliche Werte erheblich über denen der normalen Laktation, im Maximalbereich besteht Gleichheit mit den Normalwerten im Anfangs- und Spätstadium, dagegen Vergrößerung in den mittleren Stadien. Dieselben Verhältnisse ergeben sich bei der Gegenüberstellung mit den Werten der gestauten Drüse.

c) Standardabweichung der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Zeit nach Infusionsende	Standardabweichung der Einzelmessungen
15 Min.	$\pm 1,32$
30 Min.	$\pm 0,90$
60 Min.	$\pm 1,01$
120 Min.	$\pm 0,62$

Der höchste Streuungswert des Anfangs fällt in den folgenden Stadien fast stetig ab. In diesem Punkt zeigen die Werte Übereinstimmung mit denen des Zentrums. Jedoch besteht gleichzeitig in anderer Hinsicht ein wesentlicher Unterschied. Die Werteskala ist nach oben und unten erweitert, indem einer größeren Anfangsstreuung eine geringere Endstreuung gegenübersteht, so daß die Werte des Zentrums innerhalb der oberen und unteren Grenze der Standardabweichung in der Peripherie zu liegen kommen. — In der Gegenüberstellung mit den Werten der normalen Laktation ergibt sich, daß die hier zu interpretierenden Werte ohne Ausnahme in den Normbereich fallen, so allerdings, daß der anfängliche Höchstwert der mit Flüssigkeit angereicherten Drüse mit den späteren Normalwerten korrespondiert, während die folgenden niedrigeren Werte den vorausgehenden Normalwerten entsprechen. — Auch die numerischen Beziehungen zur gestauten Drüse weisen dasselbe Bild auf. Die Streuungswerte liegen innerhalb der Skala der Stauungswerte, wobei der Anfangswert ebenfalls mehr dem Bereich der späteren Stauungsstadien zuzuordnen ist.

Zusammenfassung

Die Bindegewebswerte der Peripherie folgen innerhalb der zunehmenden Zeitabstände nach Infusionsende der Verlaufsform des Zentrums. Es besteht eine eindeutige Zunahme der Bindegewebsbreite in der Peripherie gegenüber derjenigen des Zentrums. Die gemessenen Werte fallen in den Größenbereich der späteren Stadien der normalen Laktation und der Stauung. Dieser äußeren Übereinstimmung liegen verschiedene funktionell-morphologische Vorgänge zugrunde. Im Verhältnis zu den Werten der Laktation ist der Gegensatz: ödematöse Quellung und Bindegewebsvermehrung als Ausdruck der Rückbildung das entscheidende Moment. — Es besteht ein unterschiedliches Verhalten der Maximal- und Minimalwerte, in dem sich zwei verschiedene Typen der Flüssigkeitsansammlung im Gewebe spiegeln. — Die Streuungsgröße zeigt bei grundsätzlich gleicher Verlaufsform gegenüber dem Zentrum eine größere Änderungsbreite, die in der Eigenart der peripheren Bindegewebssepten begründet ist.

IV. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Es wurde die Milchdrüse der Ratte in verschiedenen physiologischen Entwicklungszuständen und unter experimentellen Bedingungen histometrisch untersucht.

Während der normalen Laktation steigt die durchschnittliche Alveolenweite im Zentrum zum Maximum am 1.—2. Tag post partum an und fällt langsam im weiteren Laktationsverlauf ab. Die Alveolen in der Peripherie sind gegenüber denen des Zentrums erheblich kleiner und zeigen über sämtliche Laktationsstadien hin nur geringfügige Größenunterschiede. Der Drüsenperipherie kommt unter physiologischen Bedingungen im Funktionsablauf nur eine Nebenrolle zu. — Die Verhältnisswerte von Epithelhöhe und Alveolenweite bestätigen die Ergebnisse der Alveolenmessungen und lassen eine Abnahme der mittleren Epithelhöhe in den späteren Laktationsstadien erkennen. Der Grad der Epithelerniedrigung ist überall gleich. — Das Interstitium im Drüsenzentrum wird gekennzeichnet durch enge Abhängigkeit vom Parenchym. Der Zustand des Bindegewebes spiegelt die Veränderungen des Parenchyms in reziprokem Sinne. Das Interstitium der Peripherie ist gegenüber dem des Zentrums erheblich verstärkt. An die Stelle der Abhängigkeit der Septumbreite von der Alveolengröße ist in der Peripherie eine größere Eigenständigkeit der Bindegewebsveränderungen getreten.

Zunehmende Verkleinerung und Vereinheitlichung der Alveolen charakterisiert die physiologische Rückbildung. Die Verkleinerungsintensität der Alveolendurchmesser ist zu Beginn der Rückbildung groß und nimmt im späteren Verlauf ab. Säugende und nicht säugende Tiere unterscheiden sich in der Schnelligkeit der Rückbildung. Die gegenüber dem Zentrum verkleinerten peripheren Alveolen lassen eine Verlangsamung des Rückbildungsverlaufes erkennen, die säugenden und nicht säugenden Tieren gemeinsam ist. — Die interalveolären Bindegewebssepten unterliegen während der Involution einer kontinuierlichen Verbreiterung, und zwar ist die Bindegewebszunahme bei den säugenden Tieren stärker als bei den nicht säugenden.

In der Gruppe der nicht säugenden Tiere sind die Rückbildungsveränderungen des Interstitiums in der Peripherie weiter fortgeschritten als im Zentrum. An der Drüse der säugenden Tiere erscheinen sie verlangsamt.

Unter den Bedingungen der Milchstauung liegt die Alveolenweite im Drüsenzentrum beträchtlich über den entsprechenden Werten der normalen Laktation. Das Stauungsverhalten in zunehmenden Zeitabschnitten läßt sich in drei Phasen unterteilen. Die peripheren Alveolen reagieren auf die Stauungsbelastung in gleicher Weise wie die des Zentrums, jedoch im Ausmaß vermindert. — Der Verhältnisswert von Epithelhöhe und Alveolenweite bleibt über sämtliche Stauungsstadien, das letzte ausgenommen, konstant. Veränderungen von Epithelhöhe und Alveolenweite führen gemeinsam zu diesem Ergebnis. — Das Interstitium in Zentrum und Peripherie der gestauten Drüse bietet das Bild einer Verschmälerung. Es steht in funktionellem Zusammenhang mit den zugehörigen Alveolen. Die Auswirkungen der Stauung sind am peripheren Interstitium geringer ausgeprägt als am Zentrum.

Unter gesteigerter Flüssigkeitszufuhr erfährt die Alveolenweite im Drüsenzentrum eine Vergrößerung. Die Alveolenweite der Drüsenperipherie nimmt in geringerem Maße zu. Die in der Peripherie schon im ersten Stadium erreichte Größe ändert sich nur noch wenig. — Das Verhältnis von Epithelhöhe und Alveolenweite bleibt in wachsenden Zeitabständen nach Infusionsende fast konstant. Es stimmt mit den Normalwerten der laktierenden Drüse weitgehend überein. — Eine zunehmende Verbreiterung des Interstitiums geht der Alveolenausweitung parallel. Sie erreicht in der Peripherie einen höheren Grad als im Zentrum. Dieser Wandel der Mammastruktur besagt, daß unter den genannten Versuchsbedingungen die zugeführte Flüssigkeitsmenge nicht nur im Interstitium abgelagert wird, sondern bereits nach kurzer Zeit in die Drüsenalveolen gelangt und diese erweitert.

LITERATUR

- BENSON, G. K., COWIE, A. T.,
COX, C. P. and
GOLDZWEIG, S. A.: J. Endocrin. **15**, 126 (1957).
- von BERSWORDT-
WALLRABE, R.: Arch. Gynäk. **190**, 549 und 619 (1958).
- CHALKLEY, H. W.: J. nat. Cancer, Inst. **4**, 47 (1943).
- COWIE, A. T. and FOLLEY, S. J.: Endocrin. **40**, 274 (1947).
- DABELOW, A.: Morph. Jb. **73**, H. 1 (1933).
Verh. dtsch. anat. Ges. 1934.
Morph. Jb. **85**, 361-416 (1941).
Die Milchdrüse. In: Handbuch der mikrosk. Anatomie des Menschen, hrsg. v. W. von Moellendorff und W. Bargmann, Haut und Sinnesorgane, Ergänzt. zu Bd. 3/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer, 1957.
C. R. Soc. Biol., Paris, **138**, 149 (1944).
- DUBOIS, J.: J. Endocrin. **14**, 343 (1957).
- FLUX, D. S. and
MUNFORD, R. E.: In: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, hrsg. von G. E. W. Wolstenholme, Vol. I, 69 (1952).
Brit. med. Bull. **11**, 145 (1955).
- FOLLEY, S. J., GUTH-
KELCH, A. N. and
ZUCKERMANN, S.: Proc. roy. Soc. B. **126**, 469 (1939).
- GARDNER, W. U. and
STRONG, L. C.: Amer. J. Canc. **25**, 282-290 (1935).
- HENRYSSON, St., HASELOFF,
O. W. und HOFFMANN, H. J.: Kleines Lehrbuch der Statistik. Berlin, Walter de Gruyter u. Co. 1960.
- HEUVERSWYN, J. van,
FOLLEY, S. J. and
GARDNER, W. U.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **938**, 389 (1939).
- KIRKHAM, W. R. and
TURNER, C. W.: Proc. Soc. exp. Biol., **87**, 139 (1954).
- KOLLER, S.: Dtsch. med. Wsch. **88**, 1917 (1963).
- KON, S. K. and COWIE, A.T.: Milk: The Mammary Gland and Its Secretion. Vol. I. New York-London: Acad. Press 1961.
- McFARLANE, D., RENNIE, J. C.
and BLACKBURN, P. S.,
zit. nach TURNER, C. W.: The mammary gland. I: The Anatomy of the Udder of Cattle and Domestic animals. 1952.
- MEITES, J.: In: Reproduction in Domestic Animals, hrsg. von H. H. Cole und P. T. Cupps, Vol. I, 1959.
- MOSIMANN, W.: Z. mikr.-anat. Forsch. **63**, 303 (1957).

- PFANZAGL, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik. Berlin, Walter de Gruyter u. Co. 1962.
- QUENOUILLE, M. H.: Rapid statistical calculations, London 1959.
Brit. med. Bull. **5**, 123 (1947).
Proc. roy. Soc. B **136**, 30 (1949).
J. Endocrin. **9**, 170 (1953).
- ROESSLE, R. und ROULET, F.: Maß und Zahl in der Pathologie, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer, 1934.
- SCHAIRER, E.: Z. Krebsforschung **43**, 1-38 (1935).
- SHORT, R. D. H.: Philos. Trans. B **235**, 35 (1950).
- TURNER, C. W.: The mammary gland. I: The Anatomy of the Udder of Cattle and Domestic animals. 1952.
- TURNER, C. W.,
YAMAMOTO, H. and
RUPPERT, H. L.: J. Dairy. Sci. **39**, 1717 (1956).
- WEBER, A. T., KITCHELL, R. L.
and SAUTTER, I. H.: Amer. J. vet. Res. **16**, 255 (1955).

LEBENS LAUF

Als Sohn des Verwaltungs-Amtmannes Joseph Flörchinger und seiner Ehefrau Karoline, geb. Wettengel bin ich am 20. November 1929 in Germersheim/Rhein geboren. Nach dem Besuch der Volksschule an meinem Heimatort war ich von 1941 bis zur Reifeprüfung im Jahre 1950 Schüler des Humanistischen Gymnasiums Speyer/Rhein.

Im Wintersemester 1950/51 bezog ich zum Studium der Klassischen Philologie und Geschichte die Universität Heidelberg. Im Herbst 1954 legte ich an dieser Hochschule die wissenschaftliche Staatsprüfung für das Lehramt an Höheren Schulen ab. Es folgte der zweijährige Vorbereitungsdienst für den Höheren Schuldienst des Landes Rheinland-Pfalz, den ich als Studienreferendar zuerst in Ludwigshafen/Rhein und dann in Koblenz ableistete. Der Vorbereitungsdienst schloß im Jahre 1956 mit der Pädagogischen Staatsprüfung in Mainz. Eine halbjährige Tätigkeit als Studienassessor am Neusprachlichen Gymnasium Oppenheim/Rheinhausen folgte.

Auf eigenen Wunsch aus dem Höheren Schuldienst des Landes Rheinland-Pfalz ausgeschieden, begann ich im Wintersemester 1956/57 an der Universität Heidelberg das Medizinstudium. Nach zwei Semestern wechselte ich zur Universität Würzburg über, an der ich nach einer halbjährigen Unterbrechung des Studiums im Winter 1959/60 die ärztliche Vorprüfung bestand. Dem klinischen Teil des Medizinstudiums unterzog ich mich vom Sommersemester 1960 an ausschließlich an der Universität Mainz. Hier beendigte ich im Sommer 1963 das Medizinische Staatsexamen vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß.

Seit dem 1. Oktober 1963 bin ich als Medizinalassistent am St. Vincentius-Krankenhaus in Speyer/Rhein tätig.

